

Aus der
Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Klinikdirektor: Prof. Dr. D. Fliser

und der
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. M. Böhm
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

**Sind NT-proBNP und echokardiographische Parameter additive oder
redundante kardiovaskuläre Prognosemarker bei
nierentransplantierten Patienten?**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2020

vorgelegt von
Elena Solovyeva
geboren am 07.10.1990 in Sankt-Petersburg

Tag der Promotion: 25.08.2020

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gunnar Henrik Heine

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Stöckle

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	5
1.1 Zusammenfassung.....	5
1.2 Summary.....	7
2. EINLEITUNG	9
2.1 Bedeutsamkeit der Nierentransplantation.....	9
2.2 Kardiovaskuläre Ereignisse und Risikofaktoren bei nierentransplantierten Patienten	10
2.3 NT-proBNP und Echokardiographie als Prädiktoren bei nierentransplantierten Patienten	13
2.3.1 Bedeutung der Echokardiographie.....	13
2.3.2 NT-proBNP als Marker der Herzinsuffizienz.....	14
2.3.3 NT-proBNP und echokardiographische Parameter als Prognosefaktoren	15
2.3.4 NT-proBNP und Echokardiographie bei nierentransplantierten Patienten.....	15
2.4 Hypothese: NT-proBNP ist ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen bei nierentransplantierten Patienten	17
3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1 Probandenauswahl.....	18
3.2 Datenerhebung	19
3.2.1 Blutdiagnostik und Urindiagnostik.....	19
3.2.2 Echokardiographie	20
3.2.3 Weitere körperliche Untersuchungen.....	21
3.2.4 Daten- und Anamneseerhebung mittels Fragebogen	21
3.3 Prospektive Nachbeobachtung	22
3.4 Dokumentation und statistische Auswertung	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1 Merkmale der Kohorte	25
4.1.1 Allgemeine Charakterisierung der Patienten	25
4.1.2 Charakterisierung der Kohorte nach echokardiographischen Parametern und kardialen Biomarkern	27
4.2 Univariater Zusammenhang von NT-proBNP mit echokardiographischen Parametern bei nierentransplantierten Patienten	29
4.3 Multivariate Assoziation von NT-proBNP mit echokardiographischen Parametern bei nierentransplantierten Patienten	32
4.4 Univariate Kaplan-Meier-Überlebensanalysen.....	33
4.5 Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen.....	37

5. DISKUSSION	42
5.1 Hintergrund.....	42
5.2 Bedeutung der kardialen Biomarker und der Echokardiographie in der Herzinsuffizienz	43
5.2.1 Diagnose der Herzinsuffizienz	43
5.2.2 Wichtige Biomarker der Herzinsuffizienz	45
5.2.3 BNP/NT-proBNP als Marker zur Prognose von kardiovaskulären Ereignissen	48
5.2.4 Grundlagen der Echokardiographie	50
5.2.5 Echokardiographie bei herzinsuffizienten Patienten	51
5.2.6 Vergleich NT-proBNP und Echokardiographie	51
5.2.7 Vergleich NT-proBNP und Echokardiographie bei CKD-Patienten	52
5.3 Mortalität nierentransplanteder Patienten und Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen	55
5.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei nierentransplanteden Patienten	57
5.5 NT-proBNP und Echokardiographie als Prognosefaktoren von kardiovaskulären Erkrankungen bei nierentransplanteden Patienten	60
5.6 Limitationen	62
5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	64
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	65
7. TABELLENVERZEICHNIS	81
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	82
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	83
10. LEBENSLAUF	84
11. PRÄSENTATION VON TEILERGEBNISSEN DER PROMOTIONSARBEIT	85
12. DANKSAGUNG	86
ANHANG	87

1. Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

Einleitung:

Die Nierentransplantation stellt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Behandlungsmethode der Wahl dar. Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen als die häufigste Todesursache bei Patienten nach Nierentransplantation gelten, ist eine frühe Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen bei diesen Patienten von großer Bedeutung. Als Prädiktoren wurden in Vorarbeiten insbesondere kardiale Biomarker wie Plasma N-terminales pro-Brain-Natriuretic-Peptide (NT-proBNP) und echokardiographische Parameter wie Marker der linksventrikulären diastolischen Funktion (insbesondere E/e'), linksventrikulärer Massenindex (LVMI), linksatrialer Volumenindex (LAVI) und die Ejektionsfraktion (EF) identifiziert. Unklar ist bisher, ob die gleichzeitige Bestimmung von Plasma NT-proBNP und echokardiographischen Parametern ergänzende oder überlappende prädiktive Informationen liefert.

Methoden:

Die HOME Alone-Studie (**H**eterogeneity of **M**onocytes and **E**chocardiography among **al**lograft recipients in **n**ephrology) rekrutierte zwischen Mai 2012 und Juli 2015 insgesamt 184 nierentransplantierte Patienten. Bei Studieneinschluss wurden Plasma NT-proBNP sowie die echokardiographischen Parameter E/e' , LVMI, LAVI und EF bestimmt. Parallel wurden konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, arterieller Blutdruck, prävalenter Diabetes mellitus, Gesamtcholesterin, Nikotinkonsum), die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“; eGFR) und weitere Komorbiditäten erfasst.

Die Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen („atherosclerotic cardiovascular disease“; ASCVD) und dekompensierter Herzinsuffizienz im Mittel $5,9 \pm 1,1$ Jahre nachbeobachtet (primäre Endpunkte). Als sekundäre Endpunkte wurden sowohl das kombinierte Auftreten von ASCVD und Tod jedweder Genese als auch das kombinierte Auftreten von kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese definiert. Es wurden mittels univariater Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regressionsanalysen untersucht, ob Plasma NT-proBNP und die untersuchten Echoparameter additive oder redundante Prädiktoren der definierten kardiovaskulären Endpunkte sind.

Ergebnisse:

Patienten in weiter fortgeschrittenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“; CKD) hatten erwartungsgemäß höheres Plasma NT-proBNP als Patienten in weniger weit fortgeschrittenen Stadien. In univariaten linearen Regressionsanalysen zeigte sich eine Assoziation von NT-proBNP mit dem echokardiographisch bestimmten LAVI, LVMI und E/e'. Diese Assoziationen blieben auch nach Adjustierung für die glomeruläre Filtrationsrate, traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren und prävalente ASCVD signifikant.

48 Patienten erreichten den primären Endpunkt von ASCVD und 18 Patienten den primären Endpunkt der kardialen Dekompensation. 60 Patienten erreichten den sekundären Endpunkt aus ASCVD und Todesfall jedweder Genese, 42 Patienten erreichten den sekundären kombinierten Endpunkt aus kardialer Dekompensation und Todesfall jedweder Genese.

In univariaten Kaplan-Meier-Analysen erwiesen sich hohes Plasma NT-proBNP, hohes E/e' und hoher LAVI als Prädiktoren sowohl für ASCVD als auch für kardiale Dekompensationen.

Alle untersuchten echokardiographischen Parameter waren in univariaten Cox-Regressions-Modellen Prädiktoren für ASCVD und kardiale Dekompensationen. Nach Adjustierung von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, eGFR, prävalenter ASCVD sowie Plasma NT-proBNP blieb jedoch nur E/e' signifikanter Prädiktor für beide vordefinierte Ereignisse.

Hingegen prädizierte Plasma NT-proBNP ASCVD und kardiale Dekompensationen sowohl in univariaten Cox-Regressions-Modellen als auch nach Adjustierung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR, prävalente ASCVD und E/e' (als stärksten echokardiographischen Prädiktor).

Diskussion:

NT-proBNP steigt bei nierentransplantierten Patienten zwar mit den Stadien der chronischen Nierenerkrankung G 1 – G 5 an, korreliert aber dennoch unabhängig mit echokardiographischen Parametern. Somit kann NT-proBNP bei Patienten nach Nierentransplantation sinnvoll zur Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden.

In der Nachbeobachtung prognostizierte NT-proBNP unabhängig sowohl ASCVD als auch kardiale Dekompensationen. Im Gegensatz dazu prognostizierte von den echokardiographischen Parametern nur E/e' nach Adjustierung sowohl ASCVD als auch kardiale Dekompensationen.

Zukünftige prospektive Studien müssen nun überprüfen, ob durch Bestimmung von NT-proBNP über die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse hinaus eine Prognoseverbesserung etwa durch frühzeitige pharmakologische Interventionen erreicht werden kann.

1.2 Summary

Introduction:

Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease. Since cardiovascular disease is considered the leading cause of death in patients after kidney transplantation, early prediction of the cardiovascular disease in such cases is of great importance. In preliminary studies particular cardiac biomarkers such as plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptides (NT-proBNP) and echocardiographic parameters such as markers of left ventricular diastolic function (especially E/e'), left ventricular mass index (LVMI), left atrial volume index (LAVI) and ejection fraction (EF) have been identified as predictors. It is not yet clear whether the simultaneous determination of plasma NT-proBNP and echocardiographic parameters provides complementary or redundant predictive information.

Methods:

The HOME Alone study (**H**eterogeneity of **M**onocytes and **E**chocardiography among **al**lograft recipients in **n**ephrology) recruited a total of 184 kidney transplant patients between May 2012 and July 2015. At enrollment, plasma NT-proBNP and echocardiographic parameters E/e', LVMI, LAVI and EF were determined. In addition, conventional cardiovascular risk factors (age, sex, arterial blood pressure, prevalent diabetes mellitus, total cholesterol, nicotine consumption), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and comorbidities were collected.

Patients were followed for a mean of 5.9 ± 1.1 years for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and heart failure (primary endpoints). Secondary endpoints were defined as the combined occurrence of ASCVD and death of any etiology and as the combined occurrence of cardiac decompensation and death of any etiology. Using univariate Kaplan-Meier analysis and Cox regression analysis, we investigated whether plasma NT-proBNP and the echocardiographic parameters were additive or redundant predictors of the defined cardiovascular endpoints.

Results:

Patients in advanced stages of chronic kidney disease (CKD) had higher plasma NT-proBNP than patients in less advanced stages. In univariate linear regression analyses NT-proBNP was associated with echocardiographic LVMI, LAVI and E/e'. These associations remained significant after adjustment for glomerular filtration rate, traditional cardiovascular risk factors and prevalent ASCVD.

48 patients met the primary endpoint of ASCVD and 18 patients met the primary endpoint of cardiac decompensation. 60 patients met the secondary endpoint of ASCVD and death of any cause, 42 patients met the combined secondary endpoint of cardiac decompensation and death of any cause.

In univariate Kaplan-Meier analyses, high plasma NT-proBNP, high E/e' and high LAVI were found to be predictors of both ASCVD and heart failure.

All investigated echocardiographic parameters were predictors for ASCVD and for cardiac decompensation in univariate Cox regression models. After adjustment of traditional cardiovascular risk factors, eGFR, prevalent ASCVD and plasma NT-proBNP, only E/e' remained significant predictor for both predefined events.

Contrary, plasma NT-proBNP predicted ASCVD and cardiac decompensation both in univariate Cox regression models and after adjustment for traditional cardiovascular risk factors, eGFR, prevalent ASCVD and E/e' (as strongest echocardiographic predictor).

Discussion:

Although NT-proBNP increases in renal transplant patients with the stages of chronic renal disease G 1 - G 5, it correlates independently with echocardiographic parameters. Thus, NT-proBNP can be used for the diagnosis of cardiovascular diseases in patients after kidney transplantation.

During follow-up NT-proBNP independently predicts ASCVD and heart failure. Contrary, among the echocardiographic parameters only E/e' predicts both ASCVD and cardiac decompensation.

Future studies have to clarify whether the determination of NT-proBNP can improve the prognosis beyond the prediction of atherosclerotic cardiovascular events, for example, by early pharmacological interventions.

2. Einleitung

2.1 Bedeutsamkeit der Nierentransplantation

Seit der weltweit ersten erfolgreichen Nierentransplantation im Jahre 1954 in Boston, Massachusetts, zwischen eineiigen Zwillingen (1) und der deutschlandweit ersten Nierentransplantation in Berlin 1963 durch R. Nagel und W. Brosig (1) wurden allein in Deutschland über 80000 Nieren transplantiert (2).

Die Nierentransplantation stellt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Behandlungsmethode der Wahl dar (3, 44): Die Transplantation ist anderen Nierenersatzmethoden wie der Hämodialyse oder Peritonealdialyse prognostisch überlegen (3), da nierentransplantierte Patienten verglichen mit Dialysepatienten ein höheres Gesamtüberleben aufweisen (6, 21). Außerdem werden niedrigere Gesundheitskosten (5,10) und eine höhere Lebensqualität (4, 9) beobachtet.

Die weltweite Prävalenz von chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) von circa 8 – 16 % (7) stieg in den letzten Jahren kontinuierlich (8). Die Zahlen der Nierentransplantationen in Deutschland nahmen hingegen stetig ab, zuletzt wurden im Jahr 2018 weniger als 2000 Nieren transplantiert. (2). Auf der Warteliste für eine Nierenspende befinden sich hingegen im Jahr 2019 über 10000 Menschen (2), sodass davon auszugehen ist, dass die Nierentransplantation in der Zukunft weiterhin eine bedeutende Rolle spielen wird.

Die aktuelle Langzeitprognose beschreibt Organfunktionsraten von ~91 % ein Jahr nach Transplantation, welche allerdings fünf Jahre nach Transplantation auf altersabhängig 63–74 % bei Postmortem-Spenden resp. 84 % bei Lebendspenden fallen (16). Daher ist die Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens bei nierentransplantierten Patienten ein wichtiges Ziel. Die Erkennung von Risikofaktoren für den Transplantatverlust spielt dabei eine entscheidende Rolle. Eine häufige Ursache des Transplantatverlustes stellt der Tod der Empfänger von Nierentransplantaten mit funktionierenden Transplantaten dar (20). Da die Haupttodesursache der Organempfänger (vor allem im ersten Jahr nach der Transplantation) wiederum Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind (19, 20, 24), ist die Erkennung und nachfolgende Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren von großer Bedeutung, um lebenslimitierende kardiovaskuläre Ereignisse zu vermindern und dadurch wiederum das Transplantatüberleben zu erhöhen.

2.2 Kardiovaskuläre Ereignisse und Risikofaktoren bei nierentransplantierten Patienten

Herz-Kreislauf-Erkrankungen („cardiovascular disease“; CVD) wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmien und plötzlicher Herztod werden bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung beobachtet (11) und sind die Hauptgründe für die Morbidität und Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten (18, 20, 44, 100, 101). Der Zusammenhang zwischen CVD und CKD wird in vielen Studien bestätigt (13, 75, 12, 18). Im Verlauf der CKD spielen bereits vor Auftreten der Dialysepflichtigkeit nierenspezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie chronische Volumenbelastung, Störungen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, oxidativer Stress und Inflammation eine wichtige Rolle (13, 74, 77).

Sobald die Dialysepflicht erreicht wird, nimmt die epidemiologische Bedeutung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiter zu, CVD sind bei Dialyse-Patienten die häufigste Todesursache (17, 96); so ist die Mortalität durch Herzinsuffizienz etwa mehr als 20-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (17).

Patienten nach einer Nierentransplantation haben ein niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Dialyse-Patienten (104). So verbessert sich die linksventrikuläre systolische Funktion und die linksventrikuläre Hypertrophie nach allogener Nierentransplantation im Vergleich zur Zeit an der Hämodialyse (26, 72).

So untersuchte eine Kohortenstudie echokardiographisch 38 nierentransplantierte Patienten und zeigte eine Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion sechs Monate nach Transplantation gegenüber Messungen vor der Transplantation (71). Eine andere Kohortenstudie zeigte bei 40 Patienten, dass im Vergleich zu Untersuchungen vor Transplantation die Korrektur des urämischen Zustands durch eine Nierentransplantation zur Verbesserung der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion führte (72).

Jedoch bleibt das kardiovaskuläre Risiko nierentransplanterter Patienten im Vergleich zur nierengesunden Bevölkerung trotzdem erhöht (14, 17, 24). Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache bei einem funktionierenden Transplantat (24). Beispielsweise betrug die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten nach einer Nierentransplantation laut der PORT Studie im Jahre 2010 3,1 % im ersten Jahr, 5,2 % nach fünf Jahren und 7,6 % nach zehn Jahren (15).

Diese erhöhte Gefahr für kardiovaskuläre Erkrankungen gegenüber nierengesunden Menschen beruht zunächst auf einer hohen Prävalenz herkömmlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus bei nierentransplantierten Patienten; zahlreiche Patienten haben bereits bei Transplantation prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung (24, 94, 101).

Hinzu kommen noch transplantationsspezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren (45, 46, 47), die mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert wurden, wie akute Abstoßungsreaktionen (62), eine eingeschränkte Transplantatfunktion nach der Transplantation (51, 52, 53), erhöhte Entzündungsmarker (56, 57, 58), eine Proteinurie (59, 60, 61) und kardio-vaskulotoxische Nebenwirkungen der eingesetzten immunsuppressiven Medikamente (45, 63, 64) sowie weitere CKD-assoziierte Risikofaktoren wie Hyperhomocysteinämie (54, 55) und die Dauer der vorherigen Dialysepflicht (48, 49, 50).

In der folgenden Tabelle sind Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten bei nierentransplantierten Patienten zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten bei Patienten nach Nierentransplantation (modifiziert nach Shirali und Bia (21)):

Klassische Risikofaktoren	Transplantationsassoziierte Risikofaktoren	Sonstige nicht klassische Risikofaktoren
<u>Modifizierbar / potenziell modifizierbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Adipositas - Diabetes mellitus - Hypertonie - Dyslipidämie - Nikotinabusus <u>Nicht modifizierbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter - positive Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunsuppression - eingeschränkte exokrine und endokrine Nierenfunktion (infolgedessen pathologischer Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, chronische Volumenbelastung (74)) - Proteinurie - Anämie 	<ul style="list-style-type: none"> - Entzündung - Homocystein - “advanced glycation end products”

Eine weitere Erkenntnis rezenter epidemiologischer Untersuchungen ist, dass bei Patienten mit CKD nicht allein atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse – wie akute Myokardinfarkte oder ischämische Apoplexe –, sondern noch deutlich stärker myokardiale Ereignisse – wie kardiale Dekompensationen und maligne Herzrhythmusstörungen – zunehmen, am ehesten als Folge der bei CKD sehr verbreiteten linksventrikulären Hypertrophie (13, 75, 12, 18).

Es ist somit von großer Bedeutung, nierentransplantierte Patienten mit hohem Risiko sowohl für atherosklerotische als auch für myokardiale Ereignisse zu identifizieren, um präventive und therapeutische Interventionen auf solche Hochrisiko-Patienten zu fokussieren (21, 45).

Bereits aufgrund der hohen Bedeutung von nicht-klassischen Risikofaktoren sind allerdings klassische Risiko-Scores für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse aus der nierengesunden Allgemeinbevölkerung wie z. B. der Framingham Score (65, 66) für Transplantatempfänger wegen schlechter Vorhersagekraft und Unterschätzung von kardiovaskulären Ereignissen (45, 56) nicht gut geeignet, da nur klassische, nicht jedoch transplantationsspezifische Risikofaktoren berücksichtigt werden (67).

Sovari et al. (22) entwickelten mithilfe von Daten aus der ALERT-Studie im Jahre 2013 einen 7-Jahres-Risikorechner für das Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen und Mortalität bei nierentransplantierten Patienten (23). Dieses Modell soll mittels der Parameter Alter, Komorbidität (prävalente KHK, prävalenter Diabetes mellitus, Anzahl vorheriger Nierentransplantationen), LDL-Cholesterin, Kreatinin und Nikotinkonsum atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen (22).

Dieser Risikorechner (23) verwendet somit hauptsächlich Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und schätzt vor allem das Risiko atherosklerotischer Ereignisse ab. Da jedoch neben atherosklerotischen insbesondere myokardiale Ereignisse bei nierentransplantierten Patienten dominieren, ist eine mehr auf Risikofaktoren für myokardiale Erkrankungen bezogene Risikoeinschätzung für die gezielte Umsetzung präventiver Therapien bei nierentransplantierten Patienten essenziell.

In den letzten Jahren wurden hierbei bei CKD-Patienten vor Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie insbesondere einerseits bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie und andererseits organspezifische kardiovaskuläre Serum-Biomarker, insbesondere das NT-proBNP, vermehrt diskutiert (11). Inwieweit diese Ergebnisse auch auf nierentransplantierte Patienten übertragen werden können, bleibt bislang unklar.

2.3 NT-proBNP und Echokardiographie als Prädiktoren bei nierentransplantierten Patienten

2.3.1 Bedeutung der Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine weit verbreitete nicht invasive bildgebende Methode zur Beurteilung der kardialen Struktur und Funktion (32). In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich aus einfachen Ultraschall-Techniken ein Spektrum von Untersuchungsmethoden, die zweidimensionale Bildgebung im „Brightness“ (B-)Modus, gepulste und kontinuierliche spektrale Doppler, Farbfluss-Duplexsonographie, Gewebe-Doppler und dreidimensionale Echokardiographie umfassen; neben der traditionellen transthorakale Darstellung steht zudem die transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Verfügung. Die Kombination dieser Modalitäten ermöglicht eine breite strukturelle und funktionelle Bewertung von Herzkammern, Perikard, herznahen Gefäßen und nativen oder prothetischen Klappen (33).

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Kernspintomographie liefert die echokardiographische Untersuchung diese Beurteilung von Herzstrukturen und -funktionen auf leicht zugängliche und kostengünstige Weise, weshalb sie etwa zur diagnostischen Abklärung von Patienten mit dem Verdacht einer Herzinsuffizienz als erste bildmorphologische Diagnostik empfohlen wird (33, 34). Hierbei kann die echokardiographische Untersuchung die klinische und ggf. laborchemische Diagnose einer Herzinsuffizienz bestätigen oder verwerfen und nach Diagnosestellung Hinweise auf die zugrunde liegende Ursache geben (33, 34).

Eine Standard-Echokardiographie untersucht mindestens die Größe der Herzkammern und der großen Gefäße, die links- und rechtsventrikuläre Funktion, die Struktur und Funktionen der Herzklappen und das Perikard (36). Dabei umfasst die Standard-Echokardiographie zunächst eine zweidimensionale (2D-) Darstellung von kardialen Strukturen im „Brightness-Modus“ (B-, Helligkeits-Modus). In Echtzeit können zudem in der Brightness-2D-Darstellung die Funktionen der Herzkammern und der Klappen beurteilt werden. Die eindimensionale M-Methode erlaubt ergänzend aufgrund einer höheren zeitlichen Auflösung eine genauere Beurteilung kardialer Strukturen. Weiterhin wird die 2D-Darstellung durch Dopplerverfahren ergänzt, die insbesondere zur Beurteilung von intrakardialen Flussgeschwindigkeiten und -volumina verwendet werden. Der PW-Doppler erfasst ortsgenau Flüsse mit niedrigen (physiologischen) Geschwindigkeiten, der CW-Doppler höhere Geschwindigkeiten.

Mithilfe der Integration der durch Dopplerverfahren quantifizierten Flussgeschwindigkeiten in das 2D-B-Bild können sowohl physiologische als auch pathologische Flüsse – etwa bei

Klappeninsuffizienzen, -stenosen oder Shunts – im Herzen örtlich farbkodiert dargestellt werden (36).

Zusammenfassend ist die Echokardiographie insbesondere für Patienten mit klinischem Verdacht auf Herzinsuffizienz als nicht-invasive Untersuchung ein wesentliches Instrument, das zunächst eine Diagnosestellung erlaubt und häufig auch Hinweise auf die Ätiologie ergibt (37, 38). Nachfolgend unterstützt die Echokardiographie die therapeutischen Entscheidungen über die Auswahl pharmakologischer und interventioneller Therapien (37,40).

2.3.2 NT-proBNP als Marker der Herzinsuffizienz

B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) ist ein Hormon, das als Reaktion auf eine erhöhte ventrikuläre Volumenbelastung und vermutlich auf erhöhte Wanddehnung produziert wird. BNP verfügt über kardioprotektive Eigenschaften, indem es vasodilatierend und diuretisch wirkt, sowie der kardialen Fibrose und Hypertrophie entgegenwirkt (28). Es wird von Kardiomyozyten als Prohormon (proBNP) synthetisiert, welches intrazellulär in das biologisch aktive BNP und das N-terminale Fragment NT-proBNP gespalten wird (39). Da sowohl BNP als auch NT-proBNP von Kardiomyozyten sezerniert werden, können sowohl BNP als auch NT-pro-BNP als Marker für die Diagnose und Therapiesteuerung der Herzinsuffizienz („heart failure“; HF) eingesetzt werden (27).

So steht bei Patienten mit klinisch manifester HF die Höhe von Plasma BNP- und NT-proBNP eng mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz in Verbindung, insbesondere in fortgeschrittenen New York Heart Association (NYHA)-Stadien (27). Auch echokardiographisch korrelieren erhöhte NT-proBNP- (und BNP-) Werte mit dem Schweregrad sowohl der linksventrikulären als auch der rechtsventrikulären Dysfunktion (27). Aber auch bei noch asymptomatischen oder oligosymptomatischen Patienten haben sowohl BNP als auch NT-proBNP eine gute diagnostische Vorhersagekraft, Patienten mit einem erhöhten Risiko einer später klinisch manifesten HF zu identifizieren (29).

In Langzeitstudien sind BNP und NT-proBNP mit der Gesamtmortalität und mit stationären Aufnahmen wegen kardialer Dekompensationen verbunden, sowohl bei der Messung bei akuter kardialer Dekompensation als auch bei der Messung bei chronisch stabilen HF-Patienten (30, 31).

Daher empfehlen Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz die Bestimmung von NT-proBNP sowohl in der Diagnostik der Herzinsuffizienz als auch zur Prognoseabschätzung (93).

2.3.3 NT-proBNP und echokardiographische Parameter als Prognosefaktoren

Außerhalb spezifisch nephrologischer Kohorten bietet die Kombination aus NT-proBNP und Echokardiographie eine leistungsstarke Risikobeurteilung über alle Stadien der Herzinsuffizienz (41) und eine genauere Prognose der Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten als die alleinige Bestimmung von NT-proBNP (42). Es ist jedoch umstritten, ob beide Untersuchungen unabhängige prognostische Informationen liefern (42). Zum Beispiel sind die Größe und Funktion des linken Ventrikels und das links- und rechtsatriale Volumen signifikante Prognosefaktoren für die Gesamtmortalität bei herzinsuffizienten Patienten, unabhängig vom NT-proBNP-Spiegel und anderen klinischen Parametern (42). Insbesondere bei NT-proBNP-Werten im mittleren Bereich verbessert die Echokardiographie die Genauigkeit der Diagnose einer Herzinsuffizienz (41, 43).

Es ist jedoch unklar, inwieweit diese Ergebnisse unkritisch auf Patienten mit chronischer Nierenerkrankung übertragen werden können.

In einer rezenten Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe konnten wir bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der KDIGO GFR Stadien G2–G4 erkennen, dass echokardiographische Variablen und NT-proBNP überlappende prädiktive Informationen über unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse liefern (11). Hierbei erwies sich NT-proBNP überraschenderweise trotz seiner möglichen Akkumulation bei CKD-Patienten als überlegener Prädiktor; die additive Integration von echokardiographischen Messwerten erbrachte keine relevante prognostische Verbesserung; lediglich die Diskriminierung von Patienten mit erhaltener und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion erlaubte eine verbesserte Prognoseabschätzung zusätzlich zur NT-proBNP-Bestimmung. Allerdings wurden in dieser Untersuchung keine nierentransplantierten Patienten untersucht, und durch Fokussierung auf Patienten im CKD-KDIGO GFR Stadium G2-G4 waren keine Patienten mit normaler glomerulärer Filtrationsrate (≥ 90 ml/min/1,73 m²) eingeschlossen.

2.3.4 NT-proBNP und Echokardiographie bei nierentransplantierten Patienten

Die selektive Untersuchung der prognostischen Bedeutung von natriuretischen Peptiden und echokardiographischen Messparametern bei Empfängern von Nierentransplantaten erscheint sinnvoll, da diese Patienten – wie oben dargestellt – einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind (24, 68) und Ergebnisse aus der nierengesunden Allgemeinbevölkerung oder von nicht-transplantierten CKD-Patienten nicht unkritisch auf transplantierte Patienten übertragen werden sollten.

Zwar erkannten einzelne Studien bereits, dass die Echokardiographie – auch bei Durchführungen vor einer Nierentransplantation – Patienten mit höherem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auch spät nach der Nierentransplantation identifiziert (69). So waren insbesondere die Zunahme des linksatrialen Durchmessers (LAD) und des linksventrikulären Massenindex (LVMI) Marker für eine schlechtere kardiovaskuläre Prognose (70). Der echokardiographische Parameter E/e' zeigte sich als Prädiktor für kardiovaskuläre Komplikationen im Krankenhaus nach einer Nierentransplantation (25, 106).

Jedoch haben nur wenige Arbeiten natriuretische Peptide als Prognosefaktoren bei nierentransplantierten Patienten untersucht. Als einzige größere Studie untersuchten Jarolim et al. 510 Teilnehmer der FAVORIT-Studie und fanden, dass erhöhtes BNP bei nierentransplantierten Patienten mit einer höheren Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen auch nach Korrektur für klassische kardiovaskuläre und renale Risikofaktoren verbunden ist (68). Allerdings wurden keine echokardiographischen Parameter in die Auswertungen integriert.

Da echokardiographische Parameter einerseits, natriuretische Peptide andererseits in ihrer prognostischen Relevanz bei nierentransplantierten Patienten bislang nur isoliert untersucht wurden, erscheint als nächster Schritt essenziell, die Aussagekraft von NT-proBNP und echokardiographischen Variablen bei gemeinsamer Betrachtung bei Patienten nach einer Nierentransplantation zu untersuchen.

2.4 Hypothese: NT-proBNP ist ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen bei nierentransplantierten Patienten

Weil bei nierentransplantierten Menschen die Prognose von kardiovaskulären Ereignissen eine zentrale Herausforderung ist und weil sowohl echokardiographische Untersuchungen als auch NT-proBNP als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bislang nur isoliert betrachtet wurden (41, 42, 43), soll diese Arbeit analysieren, ob die Verwendung von natriuretischen Peptiden allein, echokardiographischen Parametern allein oder einer Kombination aus beiden eine genauere Vorhersage über unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse bei nierentransplantierten Patienten treffen kann.

Diese Untersuchungen folgen einer früheren Analyse unserer Arbeitsgruppe, in der wir erkannten, dass bei nicht-transplantierten CKD-Patienten die zusätzliche Bestimmung von NT-proBNP zu der Echokardiographie zur verbesserten Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität führte, während umgekehrt die zusätzliche Bestimmung der echokardiographischen Variablen zu NT-proBNP nicht mit einer relevanten Verbesserung der Prädiktion verbunden war. Daraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass NT-proBNP ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen bei niereninsuffizienten Patienten ist und die zusätzliche Durchführung einer Echokardiographie die Risikobewertung nicht verbessert (11).

Es wird nun die Hypothese aufgestellt, dass auch bei nierentransplantierten Patienten NT-proBNP unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse ist und dass die zusätzliche Durchführung einer Echokardiographie keine zusätzliche Information zur kardiovaskulären Prognose erbringt.

3. Material und Methoden

3.1 Probandenauswahl

Im Zeitraum zwischen Mai 2012 und Juli 2015 wurden im Rahmen von zwei eigenständigen Promotionsarbeiten (80, 81) insgesamt 184 nierentransplantierte Patienten rekrutiert. Als Einschlusskriterium galt eine Nierentransplantation vor mindestens 6 Monaten; eine maximale zeitliche Begrenzung wurde nicht vordefiniert.

Alle Patienten befanden sich in ambulanter Betreuung der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten – des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg, in welcher auch alle Studienuntersuchungen durchgeführt wurden.

Vor der Aufnahme in die Studie erfolgte ein Informationsgespräch durch den behandelnden Arzt bei einer vorherigen Routineuntersuchung und/oder telefonisch durch die Verfasserinnen der beiden vorherigen Promotionsarbeiten (80, 81) in den Vortagen einer geplanten ambulanten Wiedervorstellung.

Alle Patienten willigten am Studientag schriftlich in die Teilnahme ein.

Als Ausschlusskriterien galten bei Studieneinschluss:

- eine HIV-Infektion
- eine aktive maligne/hämatologische Systemerkrankung
- eine akute Nierenschädigung (definiert als Anstieg des Kreatinin-Wertes um mehr als 50 % innerhalb von 4 Wochen vor der Vorstellung)
- eine vorliegende Schwangerschaft
- ein vorliegender akuter, klinisch durch Fieber und/oder Antibiotikapflichtigkeit manifester Infekt
- CRP über 50 mg/l unabhängig von Symptomen
- Dialysepflichtigkeit

Es erfolgte eine Überprüfung und Genehmigung des Untersuchungsprotokolls von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Blutdiagnostik und Urindiagnostik

Durch Punktion einer Armvene erfolgte eine Blutentnahme am über 8 h nüchternen Patienten in die unter Tabelle 2 aufgeführten Blutröhrchen zur Versendung an das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes, um die aufgelisteten Laborparameter zu bestimmen (78).

Tabelle 2: Bestimmte Plasma- und Serumparameter

Blutentnahmeröhrchen	Bestimmte Plasma- / Serumparameter
Plasma (2,7 ml EDTA-Monovette)	Kleines Blutbild: Hämoglobin, MCH, Leukozyten, Thrombozyten Differentialblutbild: Neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten
Serum (4,7 ml Serum-Monovette)	NT-proBNP, Parathormon (intakt)
Plasma (4,7 ml Lithium-Heparin-Monovette)	<ul style="list-style-type: none">- Na^+, K^+, Ca^{2+}, Phosphat- Kreatinin, Harnstoff, Eiweiß, Albumin- Glucose, GOT, GPT, gamma-GT, AP, LDH, Harnsäure- Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, LDL-, HDL-Cholesterin- CRP, Troponin T, Ferritin, Eisen

Zusätzlich wurden 10 ml Mittelstrahlurin in einer Urin-Monovette asserviert und ebenfalls an das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes geschickt, um die in Tabelle 3 aufgeführten Werte zu bestimmen.

Tabelle 3: Bestimmte Urinparameter

Mittelstrahlurin (10 ml Urin-Monovette)	<ul style="list-style-type: none">- Kreatinin- Eiweiß, Albumin- Urinstatus, Urinsediment- Na^+, K^+, Ca^{2+}, Phosphat
---	---

Zusätzlich wurden ein EDTA-Blutröhrchen, ein Serum-Röhrchen und fünf Urin-Monovetten an das Labor der Klinik für Innere Medizin IV weitergeleitet, wo nach Zentrifugation der Blutproben Plasma, Serum und Urin eingefroren und nachfolgend bei -80°C für spätere Analysen gelagert wurden.

3.2.2 Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung wurde bei allen Patienten vom gleichen Untersucher aus parasternaler und apikaler Anlotung mit einem Sequoia C512-Ultraschallgerät (Acuson, Thousand Oaks, CA, USA) mit einem Linearschallkopf (Modell 3V2c, 2–3 MHz) durchgeführt. Alle echokardiographischen Messungen folgten den Richtlinien der American Society of Echocardiography (ASE) (79).

Die linksventrikuläre Masse (LVM) und das linksatriale Volumen (LAV) wurden unter der Verwendung der von den ASE-Richtlinien (79) vorgeschlagenen Formel bestimmt:

$$\text{LVM} = 0,8 \times [1,04[(\text{LVD} + \text{PWT} + \text{SWT})^3 - (\text{LVD})^3]] + 0,6 \text{ g},$$

wobei LVD der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser und PWT/SWT die enddiastolische posteriore und septale Wanddicke sind.

$$\text{LAV} = 0,8 \pi [(A1) \times (A2)/L],$$

wobei A1 die linksatriale Fläche im apikalen Vierkammerblick, A2 die linksatriale Fläche im apikalen Zweikammerblick und L die kürzere linksatriale Länge von der Hinterwand bis zur Verbindungslinie zwischen Ansatz des anterioren und posterioren Mitralklappensegels sind.

Die Division von LVM und LAV durch die mittlere Körperoberfläche (BSA), definiert als $\text{BSA} = ((\text{Körpergröße (cm)} \times \text{Körpergewicht (kg)})/3600)^{0,5}$,

ergab den linksventrikulären Massenindex (LVMI) bzw. den linksatrialen Volumenindex (LAVI), wodurch eine Standardisierung für Körpergewicht und -größe erfolgte.

Als Parameter der diastolischen LV-Funktion wurde E/e' berechnet, indem man das Verhältnis zwischen der frühdiastolischen transmitralen Flussgeschwindigkeit (E, mit dem PW-Doppler gemessen) und der frühdiastolischen septalen Mitralanulusgeschwindigkeit (e' , mit dem Gewebe-Doppler gemessen) bestimmte.

Die systolische linksventrikuläre (LV) Funktion wurde als biplane Ejektionsfraktion (EF) mittels 2D-biplane Messung nach modifizierter Simpson-Methode (Scheibchen-Summationsmethode) gemessen. Linksventrikuläre regionale Wandbewegungsstörungen wurden durch visuelle Inspektion bewertet. Klappenerkrankungen wurden als leicht, moderat oder schwer eingestuft, wie es die ASE-Empfehlungen vorschlagen (79).

3.2.3 Weitere körperliche Untersuchungen

Blutdruckmessung

Es erfolgte eine standardisierte Blutdruckmessung mittels eines automatisierten Blutdruckmessgerätes (Dinamap V100, Anandic medical systems AG/SA, Dissenhofen, Schweiz). Nach einer Ruheperiode von fünf Minuten wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Pulsfrequenz an beiden Armen gemessen (bei Patienten mit offener arteriovenöser Fistel erfolgte die Messung nur am fistelfreien Arm). Nach weiteren zwei Minuten erfolgte eine erneute Blutdruckmessung. Anschließend wurde der Patient aufgefordert aufzustehen und der Blutdruck wurde nach einer und nach fünf Minuten erneut gemessen, um eine orthostatische Dysfunktion auszuschließen.

Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index

Das Körpergewicht wurde mittels einer digitalen Körperwaage am nicht entkleideten Patienten erfasst. Die Erfassung der Körpergröße erfolgte barfuß mittels einer geeichten Messlatte. Der Body-Mass-Index wurde wie folgt berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2.$$

3.2.4 Daten- und Anamneseerhebung mittels Fragebogen

Es wurden anamnestische Daten zu kardiovaskulären, onkologischen und chronisch-inflammatorischen Komorbiditäten, kardiovaskulären Risikofaktoren und zur Medikation mittels eines standardisierten Fragebogens erfasst; Symptome einer peripher-arteriellen Verschlusskrankung und einer koronaren Herzerkrankung wurden mithilfe des standardisierten WHO-Fragebogens (siehe Anhang) erfasst (76).

Prävalente atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) umfassten prävalente koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung und/oder peripher-arterielle Verschlusskrankheit, definiert als:

- Prävalente koronare Herzkrankheit (KHK): stattgehabter Myokardinfarkt, chirurgische und/oder interventionelle koronare Revaskularisation
- Prävalente zerebrovaskuläre Erkrankung: stattgehabter Apoplex (mit Symptomen >24 Stunden), chirurgische (Thrombendarteriektomie) oder interventionelle (Stentung) Revaskularisation der Aa. Carotides communes / internae
- Prävalente peripher-arterielle Verschlusskrankheit: interventionelle (Angioplastie oder Stentung) oder chirurgische (Thrombendarteriektomie/Bypass) Revaskularisation der Becken-Beinarterien und/oder nicht-traumatische Extremitätenamputation oberhalb des Sprunggelenks.

Alle Angaben zu prävalenten ASCVD wurden mit dem aktuellsten Arztbrief verglichen. Bei Unstimmigkeiten wurden die Patienten nochmals kontaktiert sowie die anamnestischen Angaben mit Originalbefunden von Hausärzten, vom Universitätsklinikum des Saarlandes und/oder von anderen Krankenhäusern verglichen.

Nachfolgend wurden die Probanden nach sportlicher Aktivität, Alkoholkonsum und aktueller Medikation und nach im Folgenden aufgeführten kardiovaskulären Risikofaktoren befragt:

- Nikotinkonsum: mindestens eine Zigarette in den vergangenen 28 Tagen
- Diabetes mellitus: ärztlich vordiagnostizierter oder vom Patienten berichteter Diabetes mellitus und/oder antidiabetische Medikation und/oder Nüchtern-Blutzucker größer als 126 mg/dl
- Positive Familienanamnese vorzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse: akuter Myokardinfarkt und/oder Apoplex bei erstgradigen Verwandten (Eltern oder Geschwister) vor dem 60. Lebensjahr.

3.3 Prospektive Nachbeobachtung

Zur Erhebung der Langzeitergebnisse wurde in den Jahren 2018/2019 in einer weiteren Promotionsarbeit ein Follow-up durchgeführt. Die Daten wurden im Rahmen einer telefonischen Kontaktaufnahme mit dem Patienten oder dem betreuenden Arzt gewonnen. Die Patienten wurden nach inzidenten kardiovaskulären Ereignissen während des Beobachtungszeitraumes seit Studieneinschluss mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) befragt.

Es wurden zwei primäre Endpunkte vordefiniert: das Auftreten von ASCVD oder das Auftreten einer kardialen Dekompensation. Als sekundäre Endpunkte wurden das kombinierte Auftreten von

ASCVD und Tod jedweder Genese des Patienten oder das kombinierte Auftreten von kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese untersucht.

Als ASCVD (primärer Endpunkt) wurde das Auftreten von koronaren, zerebrovaskulären oder peripher-arteriellen Ereignissen während der Nachbeobachtung definiert, welche in Anlehnung an die Definition prävalenter kardiovaskulärer Erkrankungen wie folgt definiert waren:

- Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit (KHK): Myokardinfarkt, chirurgische und/oder interventionelle koronare Revaskularisation
- Ereignisse einer zerebrovaskulären Erkrankung: Apoplex (mit Symptomen >24 Stunden), chirurgische (Thrombendarteriektomie) oder interventionelle (Stentung) Revaskularisation der Aa. Carotides communes / internae
- Ereignisse einer peripher-arteriellen Verschlusskrankheit: interventionelle (Angioplastie oder Stentung) oder chirurgische (Thrombendarteriektomie / Bypass) Revaskularisation der Becken-Beinarterien und/oder nicht-traumatische Extremitätenamputation oberhalb des Sprunggelenks

Zweiter vordefinierter primärer kardiovaskulärer Endpunkt war das Auftreten einer kardialen Dekompensation, definiert als stationäre Aufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation (Dyspnoe) in Kombination mit

- klinischen Zeichen einer kardialen Dekompensation bei Inspektion (periphere Ödeme) oder Auskultation (pulmonale Rasselgeräusche) und/oder
- radiologischen Zeichen einer kardialen Dekompensation (Kardiomegalie, Lungenödem oder Pleuraergüsse).

Alle kardiovaskulären Ereignisse wurden von einem Arzt auf der Basis der anamnestischen Angaben der Patienten und nachfolgend angeforderten Arztbriefen beurteilt.

Zusätzlich wurden zur Beurteilung der Nierenfunktion während der Nachbeobachtung die aktuellen Nierenretentionsparameter (Kreatinin) erfragt und im Falle einer zwischenzeitlichen Dialysepflichtigkeit der Zeitpunkt der Initiierung der Dialyse erfasst. CKD-Progression war definiert als eine Halbierung der eGFR und/oder das Einsetzen einer Dialysepflichtigkeit; die renalen Ereignisse sind nicht Fokus dieser Promotionsschrift.

3.4 Dokumentation und statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden mit Microsoft Excel verwaltet (Microsoft, Redmond, Washington, USA) und mit der Statistik-Software SPSS („Statistical Product and Service Solutions“, Armonk, New York, USA) statistisch ausgewertet.

Die Angabe von kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder bei Abweichung der Normalverteilung als Median (25. und 75. Perzentile). Kategoriale Variablen wurden als Absolutwerte (Prozent am Gesamtkollektiv) angegeben.

Der Korrelationskoeffizient von zwei kontinuierlichen Variablen wurde mit dem Spearman-Test berechnet.

Die Assoziation von NT-proBNP mit echokardiographisch bestimmten linksventrikulärem Massenindex, linksatrialem Volumenindex und E/e' wurde mit linearen Regressionsmodellen (mit Adjustierung nach glomerulärer Filtrationsrate, für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren und für prävalente CVD) bestimmt.

Univariate Kaplan-Meier-Analysen mit nachfolgendem Breslow-Test erfolgten nach Stratifizierung der Studienpatienten in Quartile für alle Expositionsvariablen. Nachfolgend erfolgten Cox-Regressionsanalysen, bei denen die Expositionsvariablen sowohl als lineare Variablen als auch als kategoriale Variablen (erneut nach Stratifizierung in Quartile) betrachtet wurden.

Bei diesen Cox-Regressionsanalysen erfolgte vordefiniert nach univariater Analyse (Modell 1) eine schrittweise Adjustierung nach traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus), sowie für eGFR und für prävalente CVD (Modell 2) und zusätzlich für logarithmiertes NT-proBNP (bei allen Analysen mit echokardiographischen Parametern als Expositionsgröße) oder für den stärksten echokardiographischen Prognosefaktor (für alle Analysen mit NT-proBNP als Expositionsgröße). Die Entscheidung für diesen stärksten echokardiographischen Prognosefaktor für Modell 3 ist erst nach der univariaten Analyse gefallen, die Adjustierungen in Modell 1 und Modell 2 waren vordefiniert.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Merkmale der Kohorte

4.1.1 Allgemeine Charakterisierung der Patienten

Im Zeitraum zwischen Mai 2012 und Juli 2015 wurden insgesamt 187 nierentransplantierte Patienten untersucht. Eine Nierentransplantation fand bei allen Patienten mindestens 6 Monate vor der Untersuchung statt.

Aufgrund von Ausschlusskriterien (siehe Kapitel „Material und Methoden“) wurden 3 Patienten ausgeschlossen: ein Patient war bei Studieneinschluss nicht nüchtern, ein Patient hatte ein CRP > 50 mg/l und ein Patient wurde bei Studieneinschluss nicht echokardiographiert. Damit wurden 184 Patienten bei der Auswertung berücksichtigt.

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden bei allen Patienten vom gleichen Untersucher (dem Doktorvater dieser Dissertationsschrift mit mehr als zehn Jahren Erfahrung in der Echokardiographie) durchgeführt.

Die Patientenkohorte umfasst insgesamt 184 Patienten, darunter 69 Frauen (37,5 %) und 115 Männer (62,5 %). Das Durchschnittsalter lag bei 56 ± 13 Jahren. Die Transplantation lag zum Zeit der Untersuchung im Durchschnitt $6,9 \pm 6,2$ Jahre zurück, die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate lag bei $47,9 \pm 17,5$ ml/min/1,73 m², das mittlere Plasma-Kreatinin bei $1,59 \pm 0,54$ mg/dl. Bei 23,9 % der Patienten wurde eine prävalente atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert, 22,2 % der Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4) sind allgemeine Charakteristika sowohl der gesamten Kohorte als auch nach fortschreitenden Stadien der chronischen Nierenerkrankung sortiert zusammengefasst.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte und der nach CKD KDIGO GFR Kategorien unterteilten Patientengruppen:

	Gesamt	CKD G1 / 2	CKD G3a	CKD G3b	CKD G4 / 5
Alter (Jahre)	56 ± 13	53 ± 11	54 ± 12	57 ± 14	60 ± 13
Geschlecht (Frauen)	69 (37,5 %)	16 (42,1%)	15 (28,8 %)	22 (34,4 %)	16 (53,3 %)
Zeit seit TX (Jahre)	6,9 ± 6,2	6,2 ± 5,3	6,4 ± 5,9	7,0 ± 6,4	8,5 ± 7,4
Gewicht (kg)	77 ± 19	73 ± 18	79 ± 16	78 ± 21	78 ± 18
Körpergröße (cm)	169 ± 11	165 ± 11	171 ± 11	170 ± 11	167 ± 8
BMI (kg/m ²)	27 ± 6	27 ± 6	27 ± 4	27 ± 6	28 ± 6
Raucher (ja)	24 (13 %)	1 (2,6 %)	9 (17,3%)	6 (9,4%)	8 (26,7%)
Diabetes mellitus (ja)	54 (29,3 %)	11 (28,9 %)	12 (23,1 %)	21 (32,8 %)	10 (33,3 %)
Herzfrequenz (pro min)	69 ± 12	68 ± 11	69 ± 13	68 ± 11	70 ± 14
BD systolisch (mmHg)	147 ± 20	148 ± 22	144 ± 17	145 ± 19	155 ± 25
BD diastolisch (mmHg)	87 ± 11	86 ± 11	88 ± 9	86 ± 11	88 ± 14
Prävalente CVD (ja)	44 (23,9 %)	8 (21,1 %)	11 (21,2 %)	14 (21,9 %)	11 (36,7 %)
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,6 ± 0,5	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,8 ± 0,3	2,4 ± 0,5
Serum - Hb (g/dl)	13,1 ± 1,6	13,7 ± 1,4	13,7 ± 1,5	12,7 ± 1,5	12,0 ± 1,3
CRP (mg/l) *	2,2 [1,0;2,6]	2,5 [0,8;2,5]	1,7 [0,9;1,7]	2,7 [1,0;2,7]	2,9 [1,2;2,9]
Harnstoff (mg/dl)	65 ± 32	41 ± 9	52 ± 18	68 ± 20	108 ± 45
Glucose (mg/dl)	106 ± 29	110 ± 37	104 ± 25	105 ± 28	102 ± 23
Plasma-Eiweiß (g/l)	71 ± 5	70 ± 4	72 ± 4	71 ± 6	70 ± 5
Plasma-Albumin (g/l)	44 ± 3	44 ± 3	44 ± 3	44 ± 3	42 ± 3

Plasma-Phosphat (mg/dl)	3,1 ± 0,7	2,8 ± 0,5	3,0 ± 0,6	3,2 ± 0,7	3,6 ± 0,9
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	201 ± 40	198 ± 29	204 ± 35	197 ± 45	209 ± 50
HDL-Cholesterin (mg/dl)	59 ± 18	62 ± 17	61 ± 20	57 ± 18	53 ± 15
LDL-Cholesterin (md/dl)	115 ± 35	112 ± 25	117 ± 28	113 ± 38	121 ± 44
Triglyceride (mg/dl) *	140 [102;199]	125 [102;125]	135 [94;135]	149 [106;149]	194 [116;194]
Harnsäure (mg/dl)	7,5 ± 1,7	6,7 ± 1,7	7,4 ± 1,5	8,0 ± 1,6	7,7 ± 2,1

BMI: Body-Mass-Index; BD: Blutdruck; CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular disease); AVSCD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen („Atherosclerotic cardiovascular disease“; ASCVD); eGFR: geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate; TX: Transplantation; CRP: C-reaktives Protein; HDL: high-density Lipoprotein; LDL: low-density-lipoprotein; Hb: Hämoglobin

Aufgeführt sind Mittelwerte + Standardabweichung oder die Anzahl der Patienten (Prozentanteil).

* Aufgrund fehlender Normalverteilung sind CRP und Triglyceride als Median (Interquartilrange [IQR]) präsentiert.

4.1.2 Charakterisierung der Kohorte nach echokardiographischen Parametern und kardialen Biomarkern

36,4 % der Patienten hatten bei der echokardiographischen Untersuchung bereits eine linksventrikuläre Hypertrophie, die mittlere EF lag bei 73 ± 12 %. Der mittlere NT-proBNP-Wert lag bei 364 [154; 961] ng/l, der mittlere Troponin Wert lag bei 17 [11; 31] µg/l.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 5) sind echokardiographische Parameter und kardiale Biomarker sowohl der gesamten Kohorte als auch nach fortschreitenden Stadien der chronischen Nierenerkrankung sortiert gelistet.

Tabelle 5: Echokardiographische Parameter und kardiale Biomarker der gesamten Kohorte und der nach CKD KDIGO GFR G Kategorien unterteilten Patientengruppen:

	Gesamt	CKD G1 / 2	CKD G3a	CKD G3b	CKD G4 / 5
LAV (ml)	82 ± 29	73 ± 26	81 ± 22	85 ± 33	87 ± 30
LAVI (ml/m ²)	43 ± 15	40 ± 14	42 ± 12	44 ± 15	46 ± 16
LV Hypertrophie (ja)	67 (36,4 %)	12 (31,6 %)	19 (36,6 %)	23 (35,9 %)	13 (43,3 %)
PWT (cm)	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
SWT (mm)	11,8 ± 2,1	11,3 ± 1,9	11,7 ± 2,1	12,0 ± 2,3	12 ± 2,0
LVD (mm)	78 ± 27	74 ± 23	78 ± 23	81 ± 33	75 ± 21
LVM (mg)	192 ± 61	175 ± 54	201 ± 64	194 ± 62	195 ± 61
LVMI (g/m ²)	101 ± 28	96 ± 25	103 ± 29	101 ± 28	103 ± 30
E (cm/s)	92 ± 28	88 ± 22	88 ± 25	92 ± 27	102 ± 38
e' (cm/s)	8,8 ± 2,2	9,0 ± 2,8	9,1 ± 2,3	9,1 ± 2,5	7,3 ± 1,8
E/e'	8,9 ± 3,9	8,2 ± 3,0	8,1 ± 3,6	8,7 ± 3,1	11,3 ± 5,7
EF (%)	73 ± 12	73 ± 11	72 ± 10	73 ± 14	75 ± 11
NT-proBNP (ng/l) *	364 [154;961]	205 [105;205]	275 [125;275]	453 [226;453]	902 [346;902]
Troponin (µg/l) *	17 [11;31]	12 [10;12]	15 [9;15]	19 [11;19]	34 [27;34]

LAV: left atrial volume, LAVI: left atrial volume index, EF: Ejektionsfraktion; PWT: posterior wall thickness; SWT: septum wall thickness; LVD: left ventricular dimension; LVM: left ventricular mass; LVMI: left ventricular mass index; E: maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel; e': frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit

Aufgeführt sind Mittelwerte + Standardabweichung oder die Anzahl der Patienten (Prozentanteil).

* Aufgrund fehlender Normalverteilung sind NT-pro-BNP und Troponin als Median (Interquartilrange [IQR]) präsentiert.

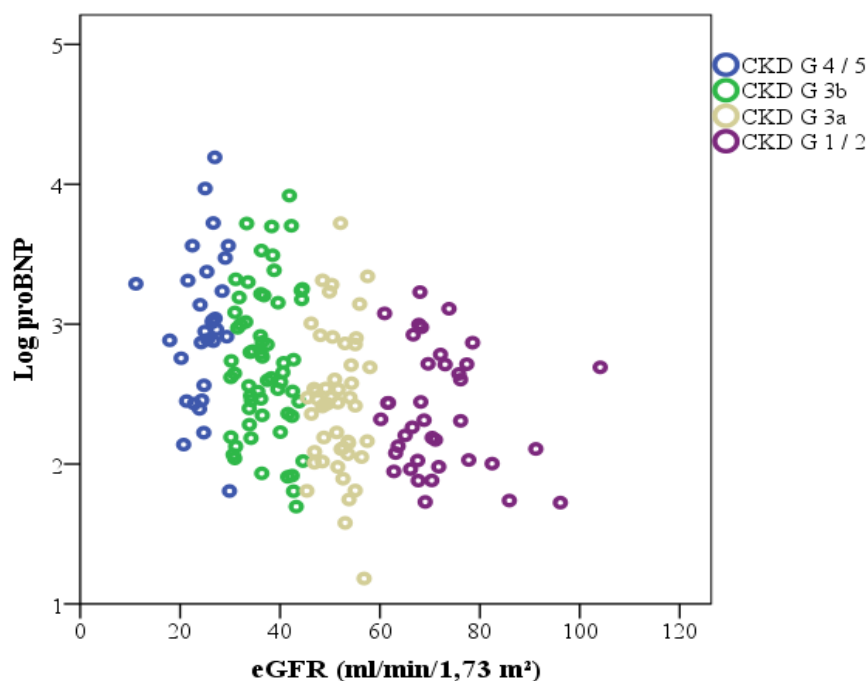
4.2 Univariater Zusammenhang von NT-proBNP mit echokardiographischen Parametern bei nierentransplantierten Patienten

Zunächst wurde untersucht, ob bei nierentransplantierten Patienten in verschiedenen Stadien der chronischen Nierenerkrankungen eine Assoziation von Plasma NT-proBNP einerseits mit der eGFR, andererseits mit echokardiographischen Parametern besteht.

Wie in der folgenden Abbildung (Abbildung 1) dargestellt, stieg NT-proBNP mit fortschreitenden Stadien der chronischen Nierenerkrankung erwartungsgemäß an.

Abbildung 1: NT-proBNP und eGFR

Korrelation: $R = -0,363$, $p < 0,001$



Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und echokardiographischen Parametern, wie linksventrikulärem Massenindex (LVMI), linksatrialem Volumenindex (LAVI) und mit E/e' , analysiert.

In der Abbildung 2 ist zu sehen, dass NT-proBNP nicht mit der Ejektionsfraktion assoziiert ist, was auf die geringe Anzahl von Patienten mit $EF < 60\%$ zurückgeführt werden könnte. In den Abbildungen 3–5 sind signifikante Korrelationen zwischen NT-proBNP und LVMI, LAVI und E/e' zu erkennen.

Abbildung 2: NT- proBNP und Ejektionsfraktion

Korrelation: $R = -0,091$, $p = 0,229$

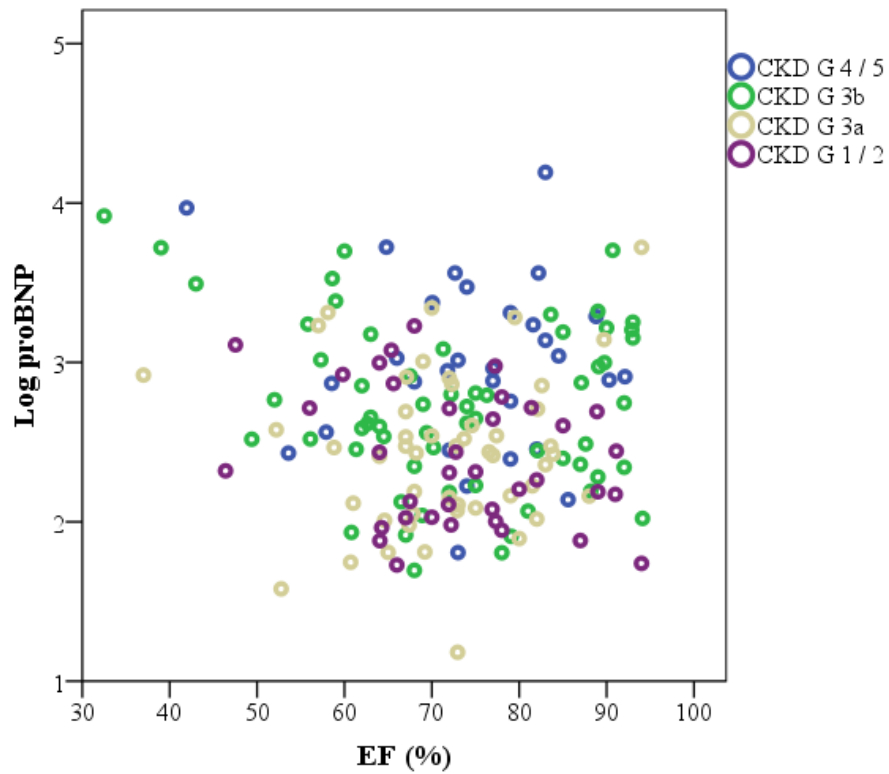


Abbildung 3: NT-proBNP und LVMI

Korrelation: $R = 0,393$, $p < 0,001$

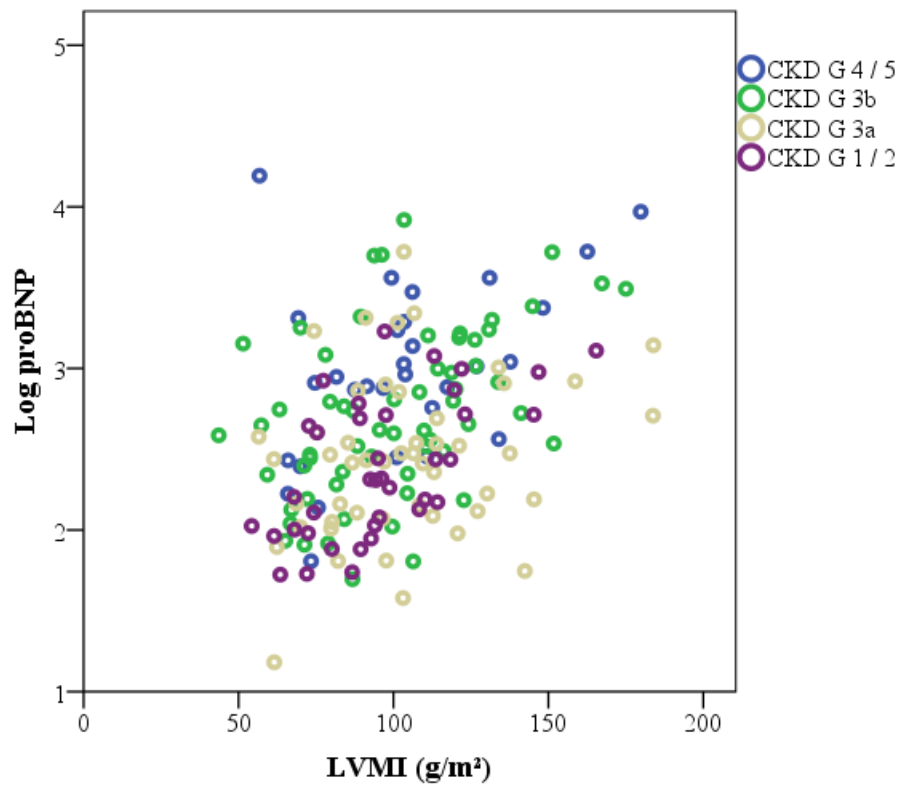


Abbildung 4: NT-proBNP und LAVI

Korrelation: $R = 0,534$, $p < 0,001$

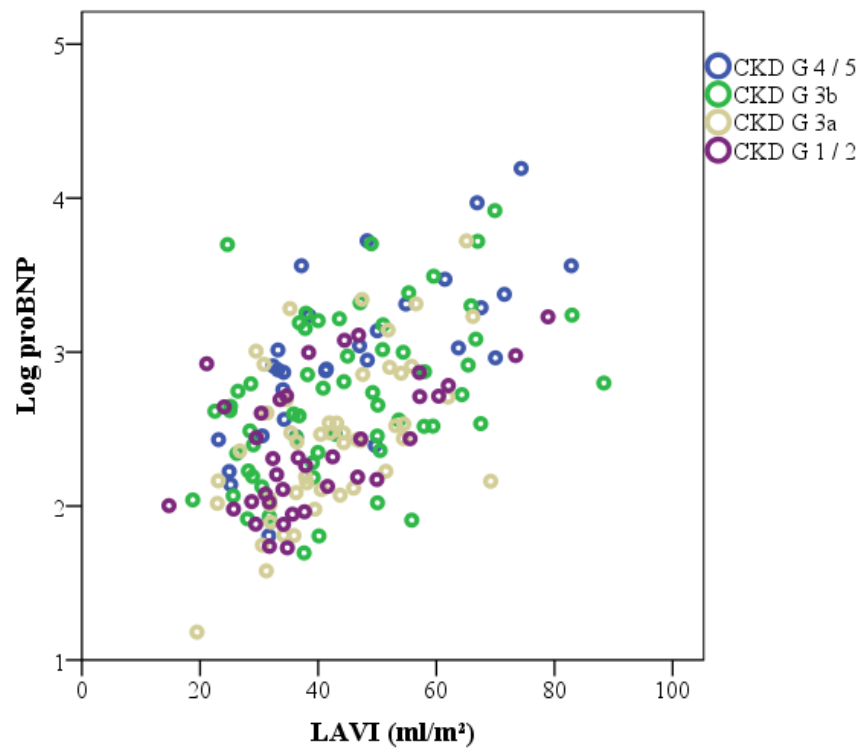
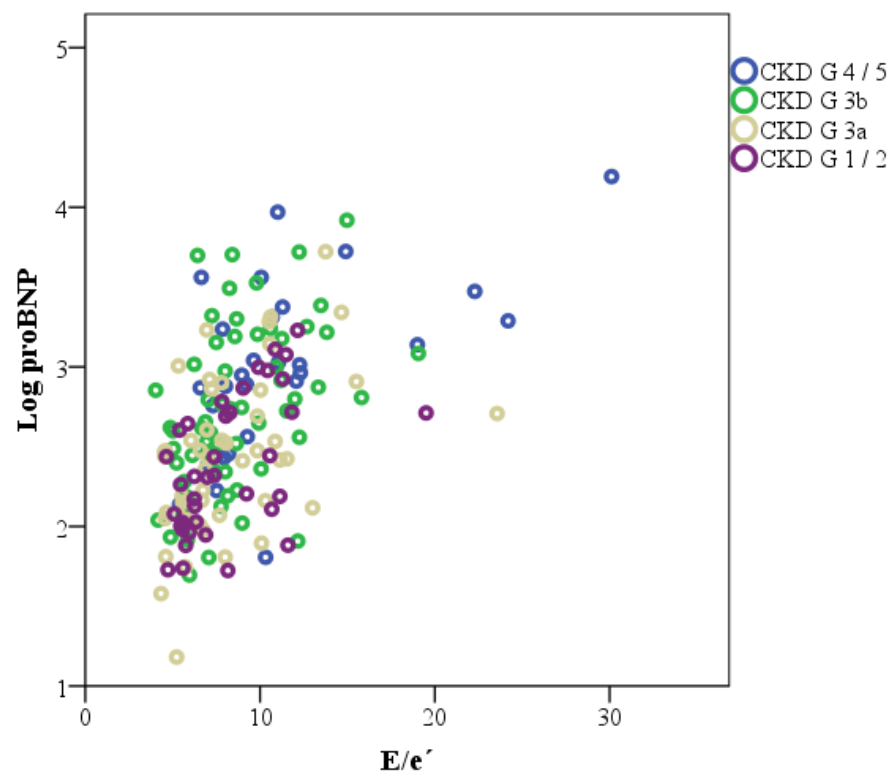


Abbildung 5: NT-proBNP und E/e'

Korrelation: $R = 0,526$, $p < 0,001$



4.3 Multivariate Assoziation von NT-proBNP mit echokardiographischen Parametern bei nierentransplantierten Patienten

Nachfolgend wurde untersucht, ob die Assoziation von NT-proBNP mit dem echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Massenindex, dem linksatrialen Volumenindex und E/e' auch nach Adjustierung für die glomeruläre Filtrationsrate, für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren und für prävalente CVD signifikant blieb (Tabelle 6).

Tabelle 6: Assoziation von NT-proBNP mit echokardiographischen Parameter nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD

	Univariat		Adjustiert für traditionelle RF		Adjustiert für traditionelle RF, eGFR und prävalente CVD	
	B (95 % CI)	p	B (95 % CI)	p	B (95 % CI)	p
EF (%)	-0,004 (-0,011 – 0,003)	0,229	-0,05 (-0,011 – 0,000)	0,066	-0,04 (-0,010 – 0,001)	0,131
LAVI (ml/m ²)	0,020 (0,015 – 0,025)	< 0,001	0,015 (0,010 – 0,020)	<0,001	0,013 (0,009 – 0,018)	<0,001
LVMI (g/m ²)	0,008 (0,005 - 0,010)	<0,001	0,006 (0,04 – 0,09)	<0,001	0,006 (0,003 – 0,008)	<0,001
E/e'	0,073 (0,056 – 0,901)	<0,001	0,052 (0,033 – 0,071)	<0,001	0,048 (0,030 – 0,066)	<0,001

B: Regressionskoeffizient B; 95% CI: 95% Konfidenzintervall für B; p: Signifikanz; RF: Risikofaktoren; LAVI: left atrial volume index, EF: Ejektionsfraktion; LVMI: left ventricular mass index; E: maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel; e': frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit; eGFR: geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate

Damit wird gezeigt, dass NT-proBNP bei nierentransplantierten Patienten zwar mit den Stadien der chronischen Nierenerkrankung KDIGO GFR G1-5 steigt, dennoch aber unabhängig mit echokardiographischen Parametern korreliert.

4.4 Univariate Kaplan-Meier-Überlebensanalysen

Die prospektive Nachbeobachtung fand in den Jahren 2018/2019 im Rahmen einer telefonischen Kontaktaufnahme mit den Patienten und/oder den betreuenden Ärzten statt, indem inzidente ASCVD und kardiale Dekompensationen während des Beobachtungszeitraumes seit Studieneinschluss erfasst wurden.

Während des Nachbeobachtungszeitraumes von $5,9 \pm 1,1$ Jahren hatten 48 Patienten ein vordefiniertes atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis und 18 Patienten waren kardial dekompensiert. 60 Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt aus ASCVD und Todesfall jedweder Genese, 42 Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt aus kardialer Dekompensation und Todesfall jedweder Genese.

Für die univariaten Kaplan-Meier-Analysen wurde das ereignisfreie Überleben nach Stratifizieren der Patienten in Quartile untersucht.

Patienten im höchsten NT-proBNP-Quartil hatten das höchste Risiko sowohl für ASCVD ($p < 0,001$) als auch für eine kardiale Dekompensation ($p < 0,001$). Ebenso wiesen Patienten im höchsten Quartil von E/e' (ASCVD: $p < 0,001$; HF $p < 0,001$) und LAVI (ASCVD: $p = 0,006$; HF $p < 0,001$) das höchste Risiko für ASCVD auf (Abbildungen 6 und 7). Das höchste Quartil von LVMI war mit kardialer Dekompensation ($p = 0,017$), nicht jedoch mit ASCVD ($p = 0,206$) assoziiert. Zwischen Patienten mit echokardiographisch bestimmter $EF < 60\%$ und $EF > 60\%$ gab weder für ASCVD ($p = 0,878$) noch für kardiale Dekompensation ($p = 0,610$) signifikante Risikounterschiede (Abbildung 8).

Als sekundäre Endpunkte untersuchten wir einerseits den kombinierten Endpunkt von Auftreten von ASCVD und Tod jedweder Genese sowie andererseits den kombinierten Endpunkt aus kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese. Die beiden Analysen liefern ähnliche Ergebnisse zu den primären Endpunkten (Anhang; Abbildungen 9, 10).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: ASCVD) nach Stratifizierung der Patienten in NT-proBNP, E/e, LAVI und LVMI Quartile

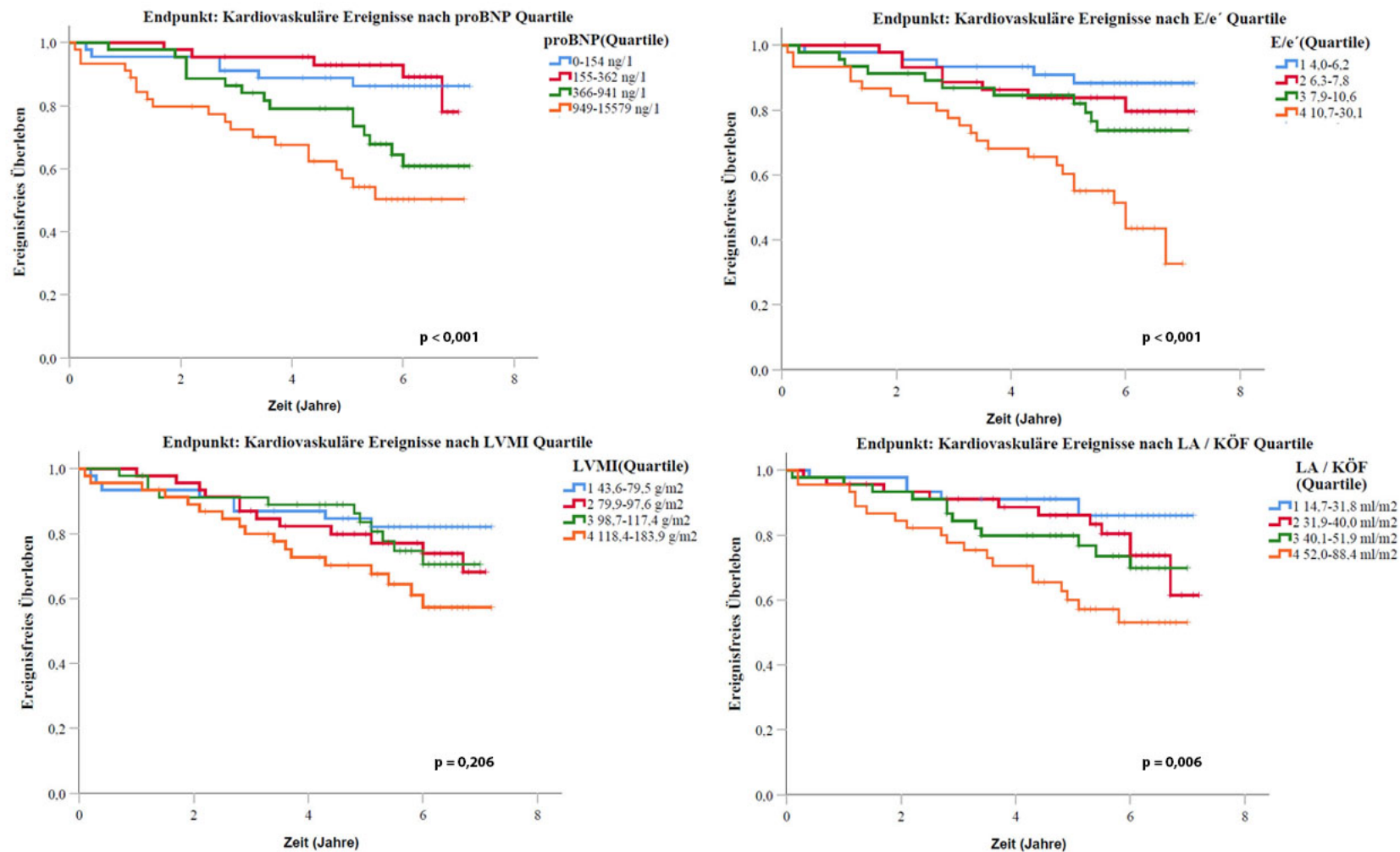


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: kardiale Dekompensation) nach Stratifizierung der Patienten in NT-proBNP, E/e, LAVI und LVMI Quartile

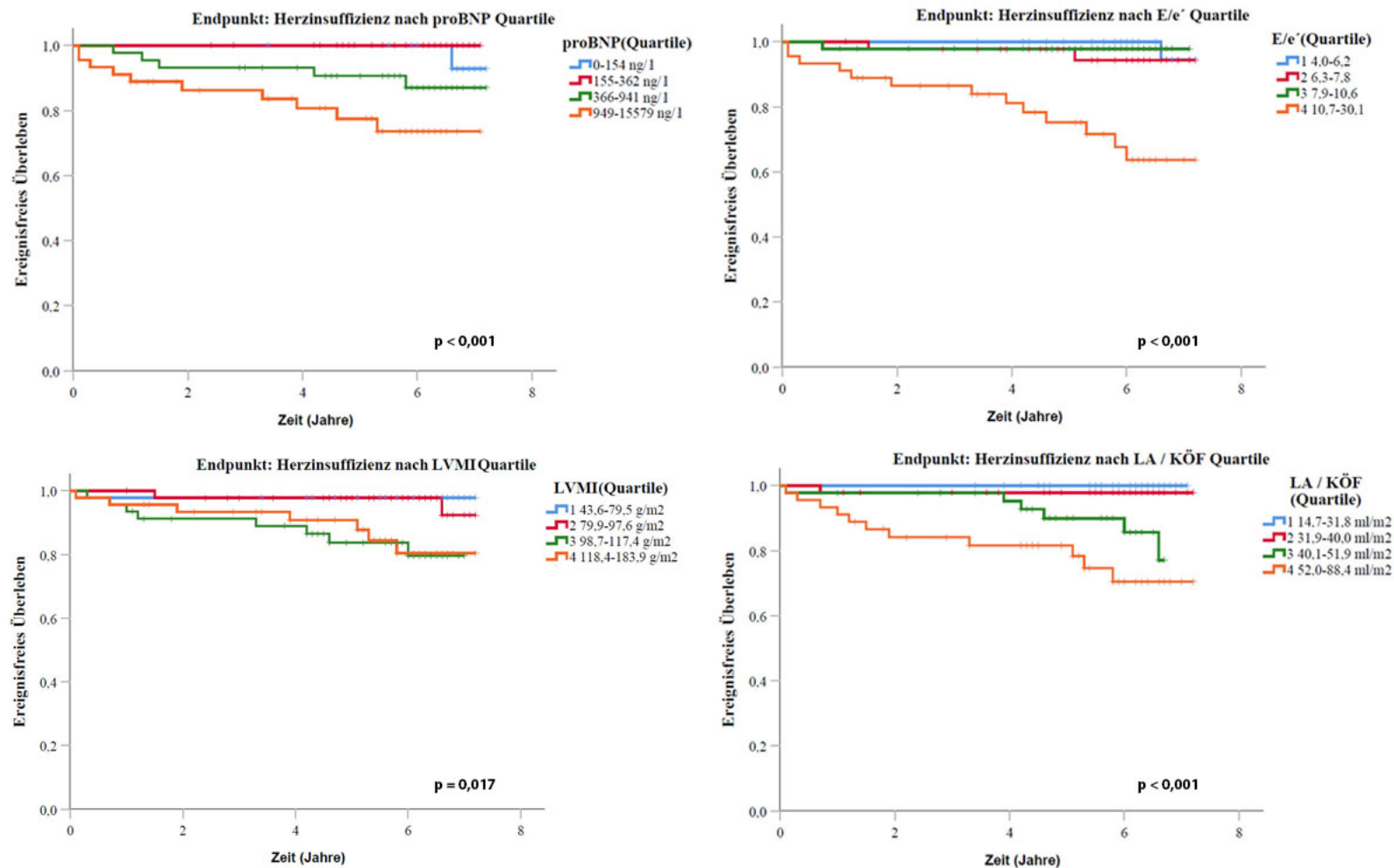
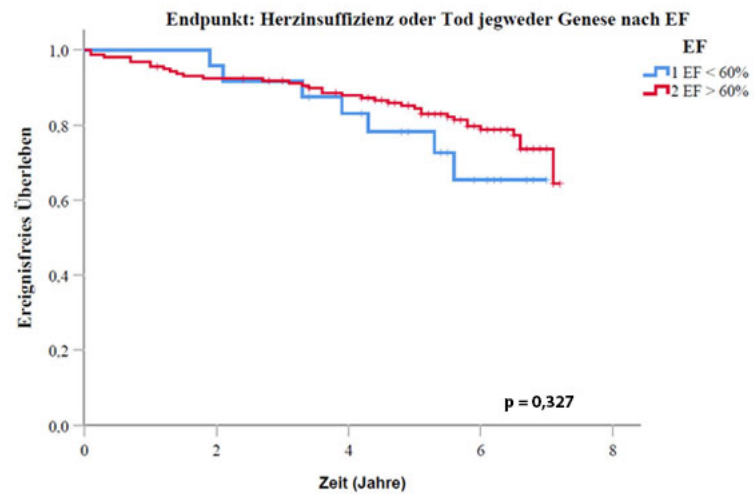
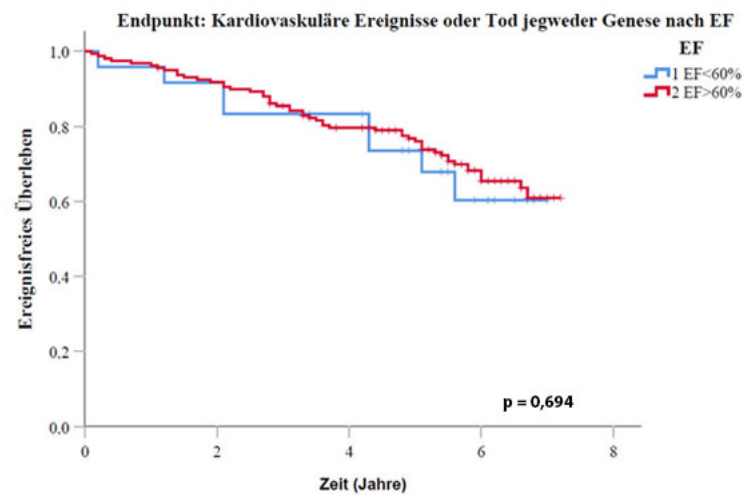
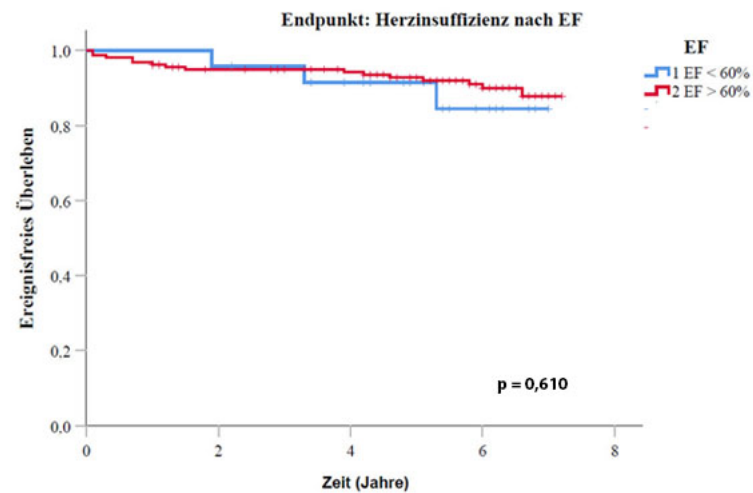
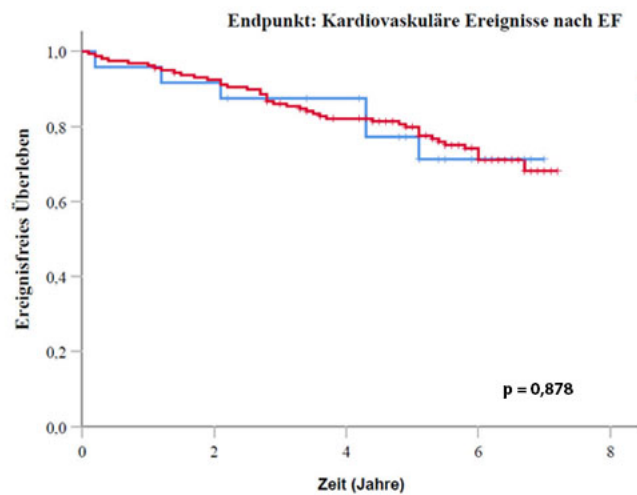


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse nach Stratifizierung der Patienten nach der Ejektionsfraktion (EF; alle vordefinierten Endpunkte)



4.5 Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen

Anschließend wurde mittels Cox-Regressionsanalysen untersucht, ob einerseits ASCVD (Tabelle 7), andererseits kardiale Dekompensationen (Tabelle 8) durch höhere NT-proBNP-Werte, höhere LVMI-Werte, höhere LAVI-Werte oder höhere E/e'-Werte vorhergesagt werden. Da die Ejektionsfraktion bereits in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse nicht mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert war, erfolgte keine multivariate Testung.

Nach univariater Analyse (Modell 1) erfolgte schrittweise eine Adjustierung für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Cholesterin, HDL-Cholesterin, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus) sowie für eGFR und für prävalente CVD (Modell 2) und zusätzlich für logarithmiertes NT-proBNP (bei allen Analysen mit echokardiographischen Parametern als Expositionsgröße) oder für E/e' (für alle Analysen mit NT-proBNP als Expositionsgröße; Modell 3). In den Modellen mit NT-proBNP als Expositionsgröße erfolgte eine Adjustierung für E/e' und nicht für LVMI, LAVI oder EF, da sich E/e' in den vorherigen Cox-Regressionsanalysen als stärkster Prognosefaktor erwies.

ASCVD wurden von NT-proBNP bei Betrachtung als kontinuierliche Variable sowohl in univariaten Modellen (Modell 1) als auch nach Adjustierung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD (Modell 2) sowie nachfolgend an den echokardiographischen Parameter E/e' (Modell 3) vorhergesagt (Tabelle 8). Bei univariater Betrachtung als kontinuierliche Variable waren alle untersuchten echokardiographischen Parameter Prädiktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse. Bereits nach Anpassung an kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD prognostizierte nur noch E/e' den vordefinierten Endpunkt von ASCVD. Auch nach Adjustierung an log-NT-proBNP blieb E/e' bei Betrachtung als kontinuierliche Variable signifikanter Prädiktor für ASCVD (Tabelle 7).

Bei Betrachtung von NT-proBNP als kategoriale Variable hatten Patienten im höchsten Quartil von NT-proBNP in univariater Analyse ein mehr als sechsfach höheres Risiko (HR 4. vs. 1. Quartil 6,184; 95 % Konfidenzintervall [95 % CI] 2,528 bis 15,127) für ASCVD als Patienten in der niedrigsten Quartile. Bereits nach Anpassung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD war das höchste NT-proBNP-Quartil nicht mehr signifikant mit erhöhtem Risiko assoziiert (Tabelle 7).

Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von ASCVD)

Expositionsvariable	Modell 1 HR (CI 95%)	Modell 1 p-Wert	Modell 2 HR (CI 95%)	Modell 2 p-Wert	Modell 3 HR (CI 95%)	Modell 3 p-Wert
Kontinuierliche Variablen						
Log NT-proBNP	4,523 (2,719 – 7,524)	< 0,001	3,590 (1,844 – 6,989)	< 0,001	3,031 (1,507 – 6,094)	0,002
LVMi (g/m ²)	1,010 (1,002 – 1,019)	0,017	1,008 (0,999 – 1,018)	0,098	1,001 (0,991 – 1,011)	0,872
LAVI (ml/m ²)	1,030 (1,013 – 1,047)	0,001	1,011 (0,991 – 1,031)	0,294	1,001 (0,980 – 1,022)	0,935
E/e'	1,154 (1,099 – 1,211)	< 0,001	1,120 (1,045 – 1,200)	0,001	1,085 (1,011 – 1,164)	0,024
Variablen nach Quartile						
Log NT-proBNP 2. vs 1.	1,196 (0,402 – 3,559)	0,748	0,695 (0,217 – 2,223)	0,540	0,719 (0,225 – 2,297)	0,578
Log NT-proBNP 3. vs 1.	3,387 (1,334 – 8,596)	0,010	1,554 (0,545 – 4,428)	0,409	1,354 (0,471 – 3,889)	0,573
Log NT-proBNP 4. vs 1.	6,184 (2,528 – 15,127)	< 0,001	2,382 (0,806 – 7,043)	0,117	1,978 (0,651 – 6,004)	0,229
LVMi 2. vs 1.	1,429 (0,634 – 3,220)	0,389	1,664 (0,686 – 4,038)	0,260	1,513 (0,619 – 3,701)	0,364
LVMi 3. vs 1.	1,158 (0,491 – 2,727)	0,738	1,196 (0,484 – 2,952)	0,698	0,913 (0,362 – 2,301)	0,848
LVMi 4. vs 1.	2,640 (1,249 – 5,579)	0,011	2,019 (0,890 – 4,581)	0,093	1,389 (0,591 – 3,267)	0,451
LAVI 2. vs 1.	1,880 (0,750 – 4,714)	0,178	1,687 (0,651 – 4,371)	0,282	1,449 (0,543 – 3,871)	0,459
LAVI 3. vs 1.	2,518 (1,035 – 6,125)	0,042	1,372 (0,536 – 3,514)	0,513	1,323 (0,514 – 3,404)	0,561
LAVI 4. vs 1.	3,715 (1,566 – 8,814)	0,003	1,797 (0,697 – 4,632)	0,225	1,237 (0,462 – 3,312)	0,672
E/e' 2. vs 1.	1,431 (0,496 – 4,127)	0,507	0,816 (0,259 – 2,566)	0,728	0,710 (0,230 – 2,195)	0,552
E/e' 3. vs 1.	2,508 (0,973 – 6,467)	0,057	1,394 (0,488 – 3,983)	0,535	1,021 (0,358 – 2,924)	0,969
E/e' 4. vs 1.	5,811 (2,399 – 12,225)	< 0,001	2,086 (0,727 – 5,981)	0,171	1,355 (0,466 – 3,943)	0,377

HR, Hazard Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; LAVI: linksatrialer Volumenindex; E/e': diastolische linksventrikuläre Funktion

Tabelle 8: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von kardialer Dekompensation)

Expositionsvariable	Modell 1 HR (CI 95%)	Modell 1 p-Wert	Modell 2 HR (CI 95%)	Modell 2 p-Wert	Modell 3 HR (CI 95%)	Modell 3 p-Wert
Kontinuierliche Variablen						
Log NT-proBNP	7,738 (4,146 – 14,444)	< 0,001	4,199 (1,773 – 9,941)	0,001	3,428 (1,424 – 8,255)	0,006
LVMi (g/m ²)	1,019 (1,009 – 1,029)	< 0,001	1,013 (1,001 – 1,026)	0,027	1,006 (0,993 – 1,019)	0,365
LAVI (ml/m ²)	1,054 (1,034 – 1,075)	< 0,001	1,043 (1,017 – 1,070)	0,001	1,034 (1,006 – 1,063)	0,017
E/e'	1,197 (1,131 – 1,268)	< 0,001	1,162 (1,062 – 1,271)	0,001	1,127 (1,031 – 1,232)	0,009
Variablen nach Quartile						
Log NT-proBNP 2. vs 1.	0,737 (0,123 – 4,409)	0,737	0,331 (0,052 – 4,221)	0,241	0,356 (0,056 – 2,242)	0,271
Log NT-proBNP 3. vs 1.	3,967 (1,091 – 14,423)	0,036	0,982 (0,228 – 4,221)	0,036	0,908 (0,213 – 3,868)	0,896
Log NT-proBNP 4. vs 1.	11,276 (3,413 – 38,458)	< 0,001	2,267 (0,535 – 9,600)	0,266	1,866 (0,424 – 8,215)	0,315
LVMi 2. vs 1.	1,036 (0,300 – 3,584)	0,955	1,250 (0,365 – 4,994)	0,653	1,098 (0,290 – 4,163)	0,890
LVMi 3. vs 1.	2,787 (0,960 – 8,095)	0,060	3,687 (1,177 – 11,549)	0,025	2,764 (0,858 – 8,902)	0,088
LVMi 4. vs 1.	4,715 (1,715 – 12,775)	0,002	2,931 (1,000 – 8,595)	0,050	2,093 (0,677 – 6,468)	0,199
LAVI 2. vs 1.	1,301 (0,291 – 5,815)	0,731	1,310 (0,276 – 6,210)	0,734	1,262 (0,249 – 6,396)	0,778
LAVI 3. vs 1.	5,233 (1,481 – 18,487)	0,010	3,482 (0,852 – 14,234)	0,082	3,327 (0,768 – 14,420)	0,108
LAVI 4. vs 1.	8,379 (2,457 – 28,572)	0,001	5,591 (1,345 – 23,233)	0,018	3,960 (0,869 – 18,037)	0,075
E/e' 2. vs 1.	1,473 (0,329 – 6,589)	0,612	0,813 (0,167 – 3,957)	0,798	0,561 (0,113 – 2,779)	0,479
E/e' 3. vs 1.	2,858 (0,756 – 10,803)	0,122	1,270 (0,292 – 5,532)	0,750	0,851 (0,196 – 3,698)	0,830
E/e' 4. vs 1.	11,136 (3,309 – 37,476)	< 0,001	3,279 (0,745 – 14,439)	0,116	1,746 (0,386 – 7,891)	0,469

HR, Hazard Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; LAVI: linksatrialer Volumenindex; E/e': diastolische linksventrikuläre Funktion

Bei Betrachtung der echokardiographischen Parameter als Expositionsvariablen hatten in univariater Analyse Patienten im höchsten Quartil von LVMI ein mehr als doppelt so hohes Risiko (HR 4. vs. 1. Quartil: 2,640 [95 % CI] 1,249 bis 5,579), im höchsten Quartil von LAVI ein mehr als dreifach höheres Risiko (HR: 3,715 [95 % CI] 1,566 bis 8,814) und im höchsten Quartil von E/e' ein mehr als fünffach höheres Risiko (HR: 5,811 [95% CI] 2,399 bis 12,225) für ASCVD. Nach Adjustierung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR, prävalente CVD und log NT-proBNP waren die echokardiographischen Parameter bei Betrachtung als kategoriale Parameter nicht mehr signifikant mit ASCVD assoziiert (Tabelle 7).

Sowohl bei univariater Betrachtung (Modell 1) als auch nach Anpassung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD (Modell 2) blieben NT-proBNP, LVMI, LAVI und E/e' bei Betrachtung als kontinuierliche Variablen Prädiktoren für kardiale Dekompensation. NT-proBNP blieb auch nach Anpassung an E/e' mit kardialer Dekompensation assoziiert. Im Gegensatz dazu war von den echokardiographischen Parametern jeweils bei Betrachtung als kontinuierliche Variable nur E/e' nach Anpassung an NT-proBNP ein signifikanter Prädiktor für kardiale Dekompensation.

Bei Betrachtung von NT-proBNP als kategoriale Variable hatten Patienten im höchsten Quartil von NT-proBNP in univariater Analyse ein mehr als elffach höheres Risiko (HR wie oben 11,276; 95 % Konfidenzintervall [95 % CI] 3,413 bis 38,458) für kardiale Dekompensation. Bereits nach Anpassung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD war das höchste NT-proBNP-Quartil nicht mehr signifikant mit erhöhtem Risiko assoziiert (Tabelle 8).

Bei Betrachtung der echokardiographischen Parameter als Expositionsvariablen hatten in univariater Analyse Patienten im höchsten Quartil von LVMI ein mehr als vierfach höheres Risiko (HR: 4,715, [95 % CI] 1,715 bis 12,775), im höchsten Quartil von LAVI ein mehr als achtfach höheres Risiko (HR: 8,379, [95% CI] 2,457 bis 28,572) und im höchsten Quartil von E/e' ein mehr als elffach höheres Risiko (HR: 11,136, [95 % CI] 3,309 bis 37,476) für kardiale Dekompensation (Tabelle 8) im Vergleich zu Patienten im niedrigsten Quartil. Nach Adjustierung an traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR, prävalente CVD und log NT-proBNP waren die echokardiographischen Parameter bei Betrachtung als kategoriale Parameter nicht mehr signifikant mit kardialen Dekompensationen assoziiert.

Die beiden Cox-Regressionsanalysen mit dem kombinierten Endpunkt von Auftreten einer kardialer Dekompensation oder Tod jedweder Genese und mit dem kombinierten Endpunkt von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen oder dem Tod jedweder Genese lieferten ähnliche Ergebnisse wie die Analysen der primären Endpunkte (Anhang; Tabellen 16 und 17). Auch eine explorative Analyse, bei welcher die Patienten gemäß ihrer Expositionsvariablen in Tertile statt in Quartile einteilt wurden, erbrachte keine relevant anderen Befund; auf eine tabellarische Darstellung dieser Post-hoc-Analysen wurde bewusst verzichtet.

5. Diskussion

5.1 Hintergrund

In der vorgelegten Arbeit soll die Hypothese überprüft werden, ob bei Patienten nach einer Nierentransplantation der Biomarker NT-proBNP ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen darstellt und ob die zusätzliche Durchführung einer Echokardiographie eine zusätzliche Information zur kardiovaskulären Prognose erbringt.

Hintergrund dieser Fragestellung war, dass eine frühere Analyse unserer Arbeitsgruppe zeigte, dass bei nicht-transplantierten chronisch nierenkranken Patienten die zusätzliche Durchführung einer Echokardiographie neben der laborchemischen Bestimmung von NT-proBNP zu keiner verbesserten Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität führte. Hingegen war in der gleichen Kohorte nicht-transplanterter chronisch nierenkranker Patienten NT-proBNP auch nach Adjustierung für echokardiographische Messparameter ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen (11).

Nicht nur bei nicht-transplantierten chronisch nierenkranken Patienten, sondern auch bei nierentransplantierten Menschen stellt die Prognose von kardiovaskulären Ereignissen eine zentrale Herausforderung dar, jedoch wurden sowohl echokardiographische Untersuchungen als auch NT-proBNP als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei diesen Patienten bislang nur isoliert betrachtet (41, 42, 43). Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmien und plötzlicher Herztod sind auch bei Nierentransplantierten mit einem funktionierenden Transplantat die häufigste Todesursache (20, 24). Damit ist die Abschätzung der Prognose von kardiovaskulären Ereignissen nach einer Nierentransplantation sehr wichtig, um durch frühzeitige Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren das Auftreten dieser Ereignisse möglichst zu vermindern und dadurch wiederum das Transplantatüberleben zu erhöhen.

Diese Arbeit stellt daher einen Vergleich auf, ob die Bestimmung von natriuretischen Peptiden allein, echokardiographischen Parametern allein oder einer Kombination aus beiden eine genauere Vorhersage über unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse bei nierentransplantierten Patienten treffen kann. Hierbei fokussierte sich unsere Untersuchung auf zwei zentrale Gruppen kardiovaskulärer Ereignisse, nämlich Herzinsuffizienz (definiert als klinische Zeichen einer kardialen Dekompensation bei Inspektion oder Auskultation oder radiologische Zeichen einer kardialen Dekompensation; siehe Kapitel 3.3) und atherosklerotische kardiovaskuläre

Ereignisse (definiert als Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit, Ereignisse einer zerebrovaskulären Erkrankung oder Ereignisse einer peripher-arteriellen Verschlusskrankheit; siehe Kapitel 3.3), deren Bedeutung im Kontext der chronischen Nierenerkrankung und Transplantationsmedizin im Folgenden detaillierter diskutiert werden soll.

5.2 Bedeutung der kardialen Biomarker und der Echokardiographie in der Herzinsuffizienz

5.2.1 Diagnose der Herzinsuffizienz

Viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen in ihrem Verlauf zum klinischen Syndrom der Herzinsuffizienz (39). Durch die Vielzahl von Ursachen der Erkrankung ist es nicht verwunderlich, dass es sehr viele Patienten mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz gibt (39). Durch die Alterung der Bevölkerung und die aufgrund neuerer Therapiekonzepte verbesserte Prognose und höhere Lebenserwartung der betroffenen Patienten wird die Zahl der herzinsuffizienten Menschen in der Zukunft steigen (39).

Im Jahr 2010 wurde bei ca. 5,8 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten (109) und 23 Millionen Menschen weltweit (110) die Diagnose einer prävalenten Herzinsuffizienz gestellt.

Ein Bericht der American College of Cardiology Foundation und der American Heart Association aus dem Jahre 2013 zeigte, dass bei über 1 Million Patienten pro Jahr in den USA Herzinsuffizienz die Hauptursache für Krankenhausaufnahmen ist, wobei 25 % der Patienten innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden und 10–20 % der Patienten 6 Monate nach der Entlassung sterben (135).

Auch die European Society of Cardiology (ESC) berichtete 2016, dass jeder zweite der wegen Herzinsuffizienz stationär aufgenommenen Patienten innerhalb von 12 Monaten wieder aufgenommen wird und 30 % davon bei der einjährigen Nachbeobachtung verstorben sein werden (138).

Schließlich zeigte auch ein Bericht aus dem Vereinigten Königreich, dass die akute Herzinsuffizienz (AHF) die Hauptursache für Krankenhausaufnahmen bei Personen im Alter von über 65 Jahren entweder als Erstmanifestation oder als Folge einer akuten Dekompensation einer bekannten HF war (137).

Die Belastung sowohl durch akute als auch chronische Herzinsuffizienz ist daher erheblich, sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft (131, 139, 140).

Das erfolgreiche Management von Patienten mit Herzinsuffizienz umfasst die Früherkennung, die Identifizierung der zugrunde liegenden reversiblen Ursachen und die rechtzeitige Umsetzung wirksamer Therapien, um das Fortschreiten zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen (134, 136), um damit eine bessere Prognose zu erreichen (141).

Die Diagnose der HF ist oft durch unspezifische Symptome erschwert. Die Heterogenität der klinischen Anzeichen wie zum Beispiel tägliche oder paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Müdigkeit, Schwäche und abnehmende Belastbarkeit führt oft zu einer verspäteten Diagnose und Behandlung, die mit einer schlechten Prognose der Erkrankung verbunden sind (111).

Die Diagnose einer HF setzt immer eine Anamnese, klinische Untersuchung und bildmorphologische Untersuchungen – in dem Mittelpunkt die Echokardiographie steht – voraus (39). Jedoch korrelieren isolierte Symptome und Anzeichen schlecht mit objektiven Methoden der Herzdysfunktion (112, 113, 114, 115). So untersuchten P. R. Marantz et al. in einer Studie bei 407 Patienten mit einer nach klinischen Kriterien gestellten Diagnose einer Herzinsuffizienz den Zusammenhang zwischen einer mittels klinischer Kriterien diagnostizierten Herzinsuffizienz (Anamnese, körperliche Untersuchung und Thoraxröntgenaufnahme) und der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären systolischen Funktion (115). Von 153 Patienten mit einer niedrigen linksventrikulären Ejektionsfraktion (kleiner oder gleich 40 %) erfüllten 30 (20 %) keines der Kriterien einer Herzinsuffizienz. Umgekehrt erfüllten von 204 Patienten mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (größer oder gleich 50 %) 105 (51 %) mindestens eines der Kriterien. Es folgt der Schluss, dass alle klinischen Kriterien in ihrer Sensitivität (50–73 %) und Spezifität (54–78 %) gegenüber einer objektiven Untersuchung, wie zum Beispiel der Echokardiographie, eingeschränkt waren (115).

Umgekehrt sind viele Patienten mit echokardiographisch eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion asymptomatisch und weisen keine klinischen Symptome auf (116, 117). So zeigte eine Querschnittstudie mit 1640 nach dem Zufallsprinzip aus einem geographischen Gebiet ausgewählten männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 25 und 74 Jahren, dass 48 % der Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 30 % asymptomatisch waren (116). Zudem weist die Echokardiographie eine beachtliche Abhängigkeit von Untersucher und Gerät auf, was die Präzision der Methodik einschränkt, und

ist im klinischen Alltag zeitlich – insbesondere bei wiederholten Durchführungen zur Erfassung von intraindividuellen Veränderungen – aufwendig.

Invasive Untersuchungen, wie zum Beispiel eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung, können von zusätzlichem Nutzen sein, um eine HF zu diagnostizieren oder auszuschließen. Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung ist der Goldstandard zur Bestimmung des Herzzeitvolumens, des ventrikulären Drucks und des pulmonalen Lungenkapillarenverschlussdruckes (Wedge-Druck) (39). Jedoch besteht die gleiche Problematik wie bei der echokardiographischen Untersuchung, dass viele Patienten mit eingeschränktem Herzzeitvolumen und erhöhtem ventrikulären Druck keine klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz aufweisen und viele Patienten mit einer HF in symptomfreien Intervallen normale Werte haben können. Die invasive Diagnostik wird schließlich durch die Risiken der Untersuchung (118, 130) und durch den erhöhten Aufwand für die routinemäßige Durchführung begrenzt.

Im Vergleich zur aufwendigen und durch Untersucher- und Geräteabhängigkeit teilweise limitierten Echokardiographie und zu invasiven Diagnosestrategien rücken Biomarker in den letzten Jahren bei der Diagnose der Herzinsuffizienz in den Vordergrund. Zudem können Biomarker neben der Diagnosesicherung und Stadien-Einteilung von herzinsuffizienten Patienten möglicherweise auch als Prognosemarker und biologisches Werkzeug zur Steuerung der Therapie dienen (39).

5.2.2 Wichtige Biomarker der Herzinsuffizienz

Biomarker der Herzinsuffizienz haben die Bewertung von herzinsuffizienten Patienten stark beeinflusst. B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und N-terminales proBNP (NT-proBNP) sind die Goldstandard-Biomarker bei der Diagnosesicherung und Prognoseabschätzung von Patienten mit einer Herzinsuffizienz.

Es gibt eine Reihe weiterer Biomarker, die unterschiedliche pathophysiologische Prozesse bei der Entwicklung und Progression einer Herzinsuffizienz wie zum Beispiel myokardiale Entzündung, Myokardbeteiligung systemischer Entzündungen und myokardiales Remodellierung widerspiegeln und in Tabelle 9 zusammengefasst sind (39).

Tabelle 9: Biomarker für Herzinsuffizienz (39)

Myokardiale Beteiligung	Neurohormonelle Aktivierung	Remodeling
<u>Myokarddehnung:</u> NT-proBNP, BNP, MR-proANP	<u>Renin-Angiotensin-System:</u> Renin, Angiotensin II, Aldosteron	<u>Entzündung:</u> CRP, Tumor-Nekrose- Faktor α , Interleukine, Adiponectin, Fas, Osteoprotegerin
<u>Myokardiale Schädigung:</u> Troponin T, Troponin I	<u>Sympathikus:</u> Norepinephrin, Chromogranin A	<u>Hypertrophie / Fibrose:</u> Galectin 3, lösliches ST2, Kollagenpropeptide, Matrix-Metalloproteinasen
<u>Oxidativer Stress:</u> Myeloperoxidase, oxidierte Lipoproteine niedriger Dichte, MR-proADM	<u>Vasopressin</u>	<u>Apoptose:</u> GDF-15

BNP = B-Typ natriuretisches Peptid, GDF-15 = Wachstumsdifferenzierungsfaktor-15, MR-proADM = mid regional pro-Adrenomodullin, MR-proANP = mid-regional pro atrial natriuretic peptide, NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid, ST2 = suppression of tumorigenity

Zwar zeigen diese neuen Biomarker – so insbesondere das „mid-regional pro atrial natriuretic peptide“ (MR-proANP), „mid-regional pro adrenomedullin“ (MR-proADM), hochsensitive Troponine, lösliches ST2 (soluble ST2; sST2), „growth differentiation factor“ (GDF)-15 und Galectin-3 – Potenzial zur Diagnose- und Prognoseabschätzung von HF-Patienten, jedoch ist ihre Rolle im klinischen Alltag zur Beurteilung der Herzinsuffizienz noch nicht ausreichend definiert, sodass weitere Studien folgen müssen (39, 118, 125, 130).

Hingegen räumen die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology für die Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz – im Gegensatz zu älteren Leitlinien – der Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP sowohl in der Diagnostik als auch zur Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz einen zentralen Raum ein (93).

BNP ist ein Hormon, das als Reaktion auf eine erhöhte ventrikuläre Volumenbelastung und vermutlich auf erhöhte Wanddehnung produziert wird. Es wird von Kardiomyozyten als Prohormon (proBNP) synthetisiert, welches intrazellulär in das biologisch aktive BNP und das N-terminale Fragment NT-proBNP gespalten wird (39). Da sowohl BNP als auch NT-proBNP

von Kardiomyozyten sezerniert werden, konnten bislang sowohl BNP als auch NT-pro-BNP als Marker für die Diagnose und Therapiesteuerung der Herzinsuffizienz eingesetzt werden (27). Seit Einführung von Sacubitril-Valsartan (Entresto) zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wird die Bestimmung von NT-pro-BNP favorisiert, da Sacubitril als Neprilysin-Inhibitor den Abbau von BNP hemmt und somit Plasma-BNP ansteigen lässt (179, 180).

Sowohl BNP als auch NT-proBNP unterliegen weiteren Einschränkungen, die bei der Interpretation unbedingt berücksichtigt werden müssen. Obgleich erhöhte Werte meistens die zugrunde liegende strukturelle Herzerkrankung und das erhöhte Risiko identifizieren, sind die Konzentrationen von beiden Peptiden jedoch nicht 100 % spezifisch für die klinische Diagnose der Herzinsuffizienz (39).

In Tabelle 10 sind Faktoren aufgezählt, die bei der Bewertung von BNP- oder NT-proBNP berücksichtigt werden sollten (39, 120, 121, 122).

Tabelle 10. Faktoren, die die Interpretation von BNP- oder NT-proBNP beeinflussen (adaptiert nach Gaggin et. al (39)):

Faktoren, die BNP oder NT-proBNP verringern: - Fettleibigkeit
Faktoren, die BNP oder NT-proBNP erhöhen: 1. <u>Herzmuskelerkrankungen</u> - Hypertrophe Herzmuskelerkrankungen - Infiltrative Kardiomyopathien (z. B. Amyloidose) - Akute Kardiomyopathien - Entzündungen (z. B. Myokarditis und Chemotherapie) - Koronare Herzkrankheit 2. <u>Herzklappenerkrankungen</u> - Aortenklappenstenose oder Aortenklappeninsuffizienz - Mitralklappenstenose oder Mitralklappeninsuffizienz 3. <u>Arrhythmien</u> - Vorhofflimmern oder Vorhofflattern 4. <u>Kardiotoxische Medikamente</u> - Anthracycline (z. B. Idarubicin, Doxorubicin) und verwandte Verbindungen

4. Nierenfunktionsstörung

5. Anämie

6. Lebensbedrohliche Erkrankungen

- Bakterielle Sepsis
- Verbrennungen
- Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)

7. Schlaganfall

8. Pulmonale Erkrankungen

- Schlafapnoe-Syndrom
- Lungenembolie
- Pulmonale Hypertonie

9. Angeborene Herzerkrankungen

In Bezug auf die Nierenfunktion werden BNP und NT-proBNP glomerulär filtriert und damit teilweise passiv von den Nieren ausgeschieden (123), die für etwa 25 % der Clearance beider Peptide verantwortlich sind (39). So steht die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in umgekehrtem Zusammenhang mit der Konzentration von BNP und NT-proBNP (181). Damit können beide Biomarker bei niereninsuffizienten Patienten auch ohne ein klinisches Bild einer HF (124) erhöht sein; deshalb sollten bei niereninsuffizienten Patienten angepasste BNP- und NT-proBNP-Werte verwendet werden. Neben der reinen Akkumulation aufgrund der eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate ist davon auszugehen, dass aufgrund der hohen kardiovaskulären Morbidität bei chronischer Nierenerkrankung auch die höhere Prävalenz einer Herzinsuffizienz zu den höheren natriuretischen Peptiden bei CKD-Patienten beiträgt (39).

5.2.3 BNP/NT-proBNP als Marker zur Prognose von kardiovaskulären Ereignissen

Somit ist die Verwendung natriuretischer Peptide als Marker für die Diagnose der Herzinsuffizienz im klinischen Alltag gut etabliert (27, 126, 127). Darüber hinaus geht man davon aus, dass Peptide, die mit dem intrakardialen Druck korrelieren, auch bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz die Prognose der Erkrankung widerspiegeln und bei Menschen ohne manifeste Herzinsuffizienz sowohl kurz- als auch langfristig die Erkrankung vorhersehen können (128, 107).

Auch als Prognosewerkzeug haben BNP und NT-proBNP Eingang in die Herzinsuffizienzleitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) gefunden, die natriuretische Peptide beim klinischen stabilen Patienten nicht nur als zuverlässiges Werkzeug zur Diagnose betrachten, sondern auch für die Abschätzung der Prognose der Herzinsuffizienz (129, 130, 182). Die Bestimmung von BNP und NT-proBNP bei der Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund von Herzinsuffizienz, die Verlaufskontrolle der natriuretischen Peptide während des Krankenhausaufenthaltes und die Bestimmung nach der stationären Behandlung der HF (kurz vor der Entlassung) kann das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis (wie zum Beispiel eine spätere, erneute akute Dekompensation nach initialer Entlassung) vorhersagen und Patienten mit dem höchsten Mortalitäts- und Rehospitalisierungs-Risiko identifizieren (133).

Auch die Betrachtung der BNP-Werte in der frühen Phase nach der Entlassung liefert wichtige prognostische Informationen. Khanam et al. zeigten bei 427 wegen Herzinsuffizienz hospitalisierten Patienten, dass BNP-Werte ein Monat nach der Entlassung aus dem Krankenhaus die stärkste prognostische Kraft haben (127). Die initial gemessenen BNP-Werte bei Krankenhausaufnahme spiegeln, unabhängig von der Schwere und Ursache, hämodynamischen Stress wider, während die Follow-up-BNP-Werte (und entsprechende Veränderungen der Werte) das Ansprechen auf die Behandlung und den hämodynamischen Status nach der Behandlung zeigen (127). Ein Übersichtsartikel von Wright et al. beschreibt, dass HF-Patienten mit dem höchsten prozentualen Rückgang der BNP-Werte in den ersten vier Monaten nach der Entlassung die niedrigste Mortalität und Morbidität aufweisen (128). Damit kann man schlussfolgern, dass BNP-Werte kurz nach der Entlassung und deren Veränderungen signifikante prognostische Marker für die Mortalität bei stationären Patienten mit Herzinsuffizienz darstellen und diese Werte wichtig für die Auswertung der Patientenprognose sind (127).

In einer im Jahre 2019 veröffentlichten Analyse aus der CRIC Studie untersuchten Bansal et al. (119) bei 3314 Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung die Assoziation zwischen den kardialen Biomarkern NT-proBNP, Troponin T, Galectin-3, Wachstumsdifferenzierungs-Faktor-15 (GDF-15) und lösliches ST2 (sST2) und dem Auftreten von Herzinsuffizienz. Es konnte bestätigt werden, dass erhöhte NT-proBNP-, Troponin T-, GDF-15- und sST2- Werte mit erhöhter Inzidenz von Herzinsuffizienz verbunden waren (119).

Neben der Bedeutung von BNP und NT-proBNP zur Diagnose der Herzinsuffizienz und zur Prognoseabschätzung wird diskutiert, dass wiederholte Messungen sogar zur Therapiesteuerung dienen können, wenn neben einer klinischen Stabilisierung eine Senkung der natriuretischen Peptide als Therapieziel angestrebt wird (132). Allerdings lieferten klinische Interventionsstudien mit dem Ziel, die Herzinsuffizienztherapie mittels serieller Bestimmung natriuretischer Peptide weiter zu optimieren, kontroverse Ergebnisse (183).

5.2.4 Grundlagen der Echokardiographie

Die Echokardiographie ist ein zentrales nicht-invasives Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der kardialen Struktur und Funktion und trägt bei nahezu allen kardiologischen Krankheitsbildern entscheidend zur Diagnose bei (32, 108). Prinzipiell können transthorakale und transösophageale Echokardiographie unterschieden werden; in der Diagnostik und zur Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz dominiert die transthorakale Echokardiographie; sie umfasst die zweidimensionale Bildgebung im „Brightness“ (B-)Modus, gepulste und kontinuierliche spektrale Doppler, die Farbfluss-Duplexsonographie, Gewebe-Doppler und die dreidimensionale Echokardiographie (33).

Bei jeder echokardiographischen Standarduntersuchung sollten bestimmte Bild- und Messdaten, wie zum Beispiel Dimensionen der Herzhöhlen, Morphologie der Herzklappen oder Veränderungen des Perikards erhoben werden (108), außerdem gewisse Messwerte wie zum Beispiel die Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels und Flussgeschwindigkeiten und Druckgradienten über den Klappen (108). Eine detaillierte Beschreibung der Standard-Echokardiographie und der dabei ermittelten Messwerte ist im Anhang aufgelistet (Kapitel 12.2.3).

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie zum Beispiel der Kernspintomographie beurteilt die echokardiographische Untersuchung Herzstrukturen und -funktionen auf leicht zugängliche und kostengünstige Weise und benötigt anders als Koronarangiographie und Computertomographie keine Röntgenstrahlen und kein Kontrastmittel. Deshalb wird die Echokardiographie bei Patienten mit dem klinischen oder laborchemischen Verdacht einer Herzinsuffizienz als erste bildgebende Diagnostik empfohlen, um die Diagnose zu bestätigen oder zu verwerfen (33, 34, 35). Häufig liefert die Echokardiographie auch Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung (37, 38) und unterstützt damit die therapeutischen Entscheidungen über die Auswahl pharmakologischer und interventioneller Therapien (37, 40).

5.2.5 Echokardiographie bei herzinsuffizienten Patienten

Der Einsatz der Echokardiographie ist somit für die Diagnose von Patienten mit Herzinsuffizienz und anderen schweren Herzerkrankungen essenziell (134). Neben der Diagnosestellung kann die Echokardiographie sowohl bei der akuten als auch der chronischen Herzinsuffizienz auf mögliche zugrunde liegende Ursachen hinweisen und die damit verbundene Pathophysiologie identifizieren und auch die Therapie überwachen (142, 143). Daher empfehlen Leitlinien eine sofortige echokardiographische Beurteilung bei Patienten mit Verdacht auf eine akute HF mit hämodynamischer Instabilität (135, 138) und eine zeitnahe Echokardiographie bei Patienten mit Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (35). Nach initialer Bestätigung der Herzinsuffizienz sollte anhand der Ejektionsfraktion echokardiographisch nachfolgend eine HFREF (**H**eat **F**ailure with **r**educed **E**jection **F**raction) von einer HFPEF (**H**eat **F**ailure with **p**reserved **E**jection **F**raction) unterschieden werden. Zusätzlich zu Informationen über die linksventrikuläre systolische Funktion liefert die Echokardiographie Informationen über das linksventrikuläre Volumen, die diastolische Funktion, die rechtsventrikuläre Funktion, die Hämodynamik, die gemeinsam mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion wichtige diagnostische, prognostische und therapeutische Auswirkungen haben (40). Daneben erlaubt die Echokardiographie, den Erfolg einer kardialen Intervention zu überprüfen (134).

5.2.6 Vergleich NT-proBNP und Echokardiographie

Zusammenfassend sind sowohl der Einsatz echokardiographischer Untersuchungen als auch die Bestimmung von NT-proBNP für die Diagnose der Herzinsuffizienz unerlässlich, da die Echokardiographie und NT-proBNP bei isolierter Betrachtung jeweils eine zuverlässige Bewertung der Herzfunktion erlauben (41).

Mehrere Studien verglichen die prognostischen Werte von natriuretischen Peptiden und Echokardiographie bei stationären Patienten mit Herzinsuffizienz. Gackowski et al. führten Echokardiographien und BNP-Messungen bei 95 stationären Patienten mit akuter Herzinsuffizienz durch. BNP-Messungen im stationären Verlauf waren bei der Vorhersage von unerwünschten Herzereignissen in den 60 Tagen nach der Aufnahme informativer als wiederholte Echokardiographien (144). Umgekehrt berichteten Dokainish et al., die bei 116 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus BNP bestimmten und echokardiographische Untersuchungen durchführten, dass

ein BNP von über 250 pg/ml nur 41 von 54 kardiovaskulären Todesfällen oder Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz über einen mittleren Zeitraum von 527 Tagen prognostizierte, während Echokardiographien 51 von 54 Ereignissen vorhersagten (145). BNP war jedoch kostengünstiger als die Echokardiographie. In einer weiteren Arbeit berichteten Dokainish et al. auch, dass konventionelle echokardiographische Parameter wie Ejektionsfraktion, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen und linkes atriales Volumen im Vergleich zu BNP nicht prädiktiv für unerwünschte Ereignisse waren (146).

Throughton et al. zeigten, dass die kombinierte Verwendung von natriuretischen Peptiden und Echokardiographie eine leistungsstärkere Risikobewertung über alle Stadien der Herzinsuffizienz bietet und die gleichzeitige Verwendung beider Tests Patienten mit dem größten Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung identifiziert (41). Somit könnte die Kombination aus NT-proBNP und Echokardiographie eine genauere Schätzung der Prognose bei herzinsuffizienten Patienten als die alleinige Bestimmung von NT-proBNP bieten (42). Doch kann man diese Ergebnisse unkritisch auf Patienten mit chronischer Nierenerkrankung übertragen (102, 105)?

5.2.7 Vergleich NT-proBNP und Echokardiographie bei CKD-Patienten

In Kohorten aus der Allgemeinbevölkerung, die Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion miteinschließen, sind BNP und NT-proBNP mit einer schlechten Prognose sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Patienten, unabhängig von der Nierenfunktion, verbunden (148, 149). Mit Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zu einem progredienten Anstieg der natriuretischen Peptide. So besteht eine hohe Prävalenz erhöhter NT-proBNP-Werte bei kardial asymptomatischen Patienten, was am ehesten auf eine Kombination aus kardial bedingten Anstiegen bei subklinischer Herzerkrankung, welche die meisten Patienten mit fortgeschrittener CKD aufweisen, und (unabhängig von der Herzfunktion) der Akkumulation natriuretischer Peptide bei eingeschränkter Nierenfunktion zurückzuführen ist (150, 151). Es wird daher kontrovers diskutiert, ob die eingeschränkte Nierenfunktion den Zusammenhang zwischen NT-proBNP und strukturellen Herzerkrankungen wie einer linksventrikulären Hypertrophie bei CKD Patienten verfälscht (152). Daher ist die diagnostische Rolle von NT-proBNP für die Erkennung von kardialen Erkrankungen mit CKD nicht klar definiert. Wenn NT-proBNP eine hohe prognostische Kraft für die Erkennung von Herzerkrankungen bei CKD-Patienten hat, kann es als Screening-

Methode verwendet werden, um Patienten für eine frühzeitigere Echokardiographie zu identifizieren, welche dann in einer gezielten kardialen Therapie münden könnte.

Mishra et al. untersuchten in ihrer Arbeit im Jahre 2017 die Assoziation von NT-pro-BNP mit echokardiographisch bestimmten kardialen strukturellen und funktionellen Pathologien in einer Kohorte von 3232 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), jedoch ohne eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz (HF) (147). Es zeigte sich in diesem großen CKD-Patientenkollektiv eine ausgeprägte Assoziation zwischen NT-proBNP und echokardiographisch diagnostizierter subklinischer linksventrikulärer Hypertrophie und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (147).

Ein weiterer – indirekter – Hinweis gegen eine alleinige echokardiographische Diagnostik zur Identifizierung von CKD-Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko lieferten Untersteller et al. bei 472 Patienten der CARE FOR HOME-Studie unserer Arbeitsgruppe, bei denen die von der ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) Arbeitsgruppe vorgeschlagenen echokardiographische Kriterien zur Definition einer Herzinsuffizienz untersucht wurden. Es zeigte sich eine deutliche Überdiagnostizierung von Herzinsuffizienz bei Verwendung dieser Kriterien, die zudem ohne wesentliche eigenständige prognostische Informationen blieben (103). Es zeigte sich vielmehr, dass diese von der ADQI eigentlich für Dialysepatienten vorgeschlagenen Kriterien zur Diagnostik der HF bereits bei Patienten mit moderater, nicht dialysepflichtiger CKD nahezu allgegenwärtig vertreten waren und somit nicht spezifisch Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse identifizierten (103).

Nachfolgend untersuchten wir in der CARE FOR HOME-Studie die prognostische Bedeutung von natriuretischen Peptiden und echokardiographischen Parametern bei 496 nicht-dialysepflichtigen Patienten. Insbesondere untersuchten wir, ob NT-proBNP und echokardiographische Parameter ergänzende oder redundante Informationen über zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse liefern (11).

Zunächst konnten wir in CARE FOR HOME bestätigen, dass echokardiographische Parameter, auch nach Anpassung an konventionelle kardiovaskuläre Faktoren und die eingeschränkte Nierenfunktion, kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagten. Diese Ergebnisse werden durch frühere Studien bestätigt (153, 154, 155). So zeigten Paoletti et al., dass die linksventrikuläre Hypertrophie bei CKD-Patienten ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist (153). Chen et al. zeigten, dass ein vergrößerter LAD, ein erhöhtes LVMI und

eine reduzierte LVEF unabhängig voneinander mit kardiovaskulären Ereignissen bei CKD-Patienten verbunden sind (154).

Als nächstes konnten wir in CARE FOR HOME bestätigen, dass NT-proBNP ein starker Prädiktor auch nach vollständiger Anpassung an potenzielle Störfaktoren, insbesondere die GFR, für kardiovaskuläre Ereignisse bei nicht dialysepflichtigen CKD Patienten ist (11). Diese Ergebnisse stehen auch im Einklang mit anderen Studien (156, 157, 158). Matsushita et al. beschrieben, dass kardiale Marker wie NT-proBNP stärkere Prädiktoren von kardiovaskulären Ereignissen sind als renale Marker (z. B. Cystatin C) (156). McMurray et al. beschrieben, dass das kardiovaskuläre Risiko am stärksten durch kardiale Marker (wie NT-proBNP) sowie Alter, Vorgeschichte der HF, CRP und pathologisches EKG vorhergesagt wird (157).

Aus dem Vergleich von echokardiographischen Parametern und Plasmabiomarker schlossen wir, dass die Echokardiographie und NT-proBNP überlappende und nicht komplementäre prädiktive Informationen liefern. Die Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse durch NT-proBNP wurde durch die Anpassung an echokardiographische Parameter nur wenig beeinflusst. Umgekehrt lieferten LVMI, LAVI und E/e' nach der Anpassung an NT-proBNP jedoch keine unabhängigen Prognosen von kardiovaskulären Ereignissen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl NT-proBNP als auch echokardiographische Parameter Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger CKD im KDIGO GFR Stadium G2–G4 sind. Jedoch erwies sich NT-proBNP in CARE FOR HOME überraschenderweise trotz seiner möglichen Akkumulation bei CKD-Patienten als überlegener Prädiktor; die additive Integration von echokardiographischen Messwerten erbrachte keine relevante prognostische Verbesserung; lediglich die Diskriminierung von Patienten mit erhaltener und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion erlaubte eine verbesserte Prognoseabschätzung zusätzlich zur NT-proBNP-Bestimmung. Daher kann man den Schluss ziehen, dass NT-proBNP ein starker und gegenüber der Echokardiographie sogar überlegener Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten ist (11).

5.3 Mortalität nierentransplanteder Patienten und Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen

Die Nierentransplantation stellt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Behandlungsmethode der Wahl dar (3, 44). Im Vergleich zu Dialyse-Patienten weisen nierentransplantierte Patienten ein höheres Gesamtüberleben auf (6, 21, 83, 84, 85, 92), außerdem werden niedrigere Gesundheitskosten (5,10) und eine höhere Lebensqualität (4, 9, 82, 97) beobachtet.

Dass die Nierentransplantation anderen Nierenersatztherapien deutlich überlegen ist, wird in mehreren Studien bestätigt (24, 159, 84, 10, 160, 161). Port et al. zeigten, dass das Sterberisiko in den ersten Monaten nach einer Nierentransplantation zunächst erhöht war, es aber einen langfristigen Überlebensvorteil im Vergleich zu Dialysepatienten gab (159). Ojo et al. zeigten, dass ein Jahr nach der Transplantation die Patienten etwa 50 % des Sterberisikos gegenüber Dialysepatienten (die sich auf der Warteliste befinden) aufweisen, jedoch ist nach einem Jahr nach der Transplantation der Überlebensvorteil gegenüber Dialysepatienten noch deutlich höher (84). Rabbat et al. zeigten, dass das durchschnittliche relative Sterberisiko noch nicht in den ersten Wochen, aber spätestens 1 Jahr nach der Transplantation im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste signifikant niedriger ist, was auf eine positive Langzeitwirkung hinweist (160). Auch Oniscu et al. beschrieben, dass trotz des anfänglich höheren Sterberisikos das Langzeitüberleben für transplantierte Patienten deutlich höher ist als für dialysepflichtige Patienten (auf der Warteliste) und eine erfolgreiche Transplantation die Lebenserwartung des Patienten verdreifacht (161). Zusammenfassend kann man sagen, dass die Nierentransplantation, verglichen mit der Dialyse, das Überleben der Patienten nach einem in der Frühphase nach Transplantation erhöhten Sterberisiko verbessert (159, 84, 10, 160, 161).

Mehrere Studien zeigen, dass die Überlegenheit der Nierentransplantation auch für Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko wie z. B. durch Diabetes mellitus, Adipositas oder fehlgeschlagene Primärtransplantation (162, 163, 164, 165, 166, 167) gilt. Glanton et al. beschrieben in ihrer Arbeit das geringere Sterberisiko für adipöse Patienten nach der Nierentransplantation verglichen mit adipösen Patienten an der Dialyse (162). Ojo et al. berichteten in ihrer Arbeit, dass trotz einer fehlgeschlagenen Primärtransplantation wegen des Verlusts eines primären Nierentransplantats die wiederholte Transplantation mit einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens gegenüber Patienten auf der Warteliste verbunden war (166). Rao et al. kamen zum ähnlichen Ergebnis, dass nach dem Versagen des

primären Transplantats die erneute Transplantation mit einer deutlich reduzierten Sterblichkeitsrate im Vergleich zu Dialyse-Patienten auf der Warteliste verbunden war (167).

Dennoch ist die Mortalität nierentransplantierter Patienten im Vergleich zur nierengesunden Allgemeinbevölkerung erhöht (86). Arend et al. zeigten in einer Nachbeobachtungsstudie von 992 Patienten, die über 25 Jahre nach erster Nierentransplantation nachbeobachtet wurden, dass die Sterblichkeitsrate während des gesamten Zeitraums der Nachbeobachtung signifikant blieb. So war die Mortalitätsrate im ersten Jahr nach der Transplantation 14-fach höher, in den übrigen Jahren 4-fach höher gegenüber der Normalbevölkerung (86).

Diese erhöhte Mortalität nach einer Nierentransplantation ist durch das vermehrte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur nierengesunden Bevölkerung zu erklären (14, 17, 24). Laut der PORT-Studie im Jahre 2010 betrug die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten nach einer Nierentransplantation 3,1 % im ersten Jahr, 5,2 % nach fünf Jahren und 7,6 % nach zehn Jahren (15). Herz-Kreislauf-Erkrankungen bleiben nach wie vor die häufigste Todesursache bei einem funktionierenden Transplantat (24, 87, 88, 89, 19, 90, 91, 98). Aakhus et al. zeigten in einer Follow-up-Studie, dass die ischämische Herzerkrankung (resultierend aus kardiovaskulären Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit) 5 Jahre nach einer Nierentransplantation die Haupttodesursache darstellte (88).

Diese gegenüber nierengesunden Menschen erhöhte Gefahr für kardiovaskuläre Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte, Vorhofflimmern, und maligne Herzrhythmusstörungen beruht zunächst auf einer hohen Prävalenz herkömmlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie bei nierentransplantierten Patienten (24, 97, 98, 99). Diese Risikofaktoren zusammen mit der daraus resultierenden erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen (95) erklären die erhöhte Mortalität bei nierentransplantierten Patienten (88).

5.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei nierentransplantierten Patienten

Die Hauptursache für den Verlust des Nierentransplantats ist immer noch der Tod mit einem funktionierenden Transplantat (20, 168, 169). Da die Haupttodesursache der Organempfänger (vor allem im ersten Jahr nach der Transplantation) wiederum Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind (19, 20, 24), ist die Erkennung und nachfolgende Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren von großer Bedeutung, um lebenslimitierende kardiovaskuläre Ereignisse zu vermindern und dadurch wiederum das Transplantatüberleben zu erhöhen (170).

Carpenter et al. zeigten, dass traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei nierentransplantierten Patienten unzureichend gesteuert werden (172). Unter Verwendung von Daten aus der FAVORIT-Studie wurde gezeigt, dass 69 % der Patienten den Ziel-Blutdruck von <130/80 mmHg nicht erreichen, bei 44 % wurde eine unkontrollierte Hypertonie beobachtet, 18 % der Patienten hatten ein grenzwertiges oder erhöhtes LDL-Cholesterin, von denen 60 % unbehandelt waren und ein Drittel der Teilnehmer mit prävalenten kardiovaskulären Ereignissen nahm keine Plättchenhemmung zur sekundären Prävention ein (68, 172).

Die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen nach der Nierentransplantation wird allerdings nicht vollständig durch traditionelle Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus erklärt (73, 171). In Tabelle 11 sind modifizierbare Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach der Transplantation und Strategien zur Reduzierung der Risikofaktoren dargestellt. Neben traditionellen sind nicht-traditionelle Risikofaktoren wie systemische Entzündung, Abstoßung des Transplantats und Infektion unter Verwendung von immunsuppressiven Medikamenten beteiligt (46, 169, 47).

Aufgrund der Wichtigkeit von nicht traditionellen Risikofaktoren sind klassische Risiko-Scores für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse aus der nierengesunden Allgemeinbevölkerung, wie z. B. der Framingham Score (65, 66) für Transplantatempfänger wegen schlechter Vorhersagekraft und Unterschätzung von kardiovaskulären Ereignissen (45, 56) schlecht prädiktiv, da nur klassische, nicht jedoch nicht traditionelle und insbesondere nicht transplantationsspezifische Risikofaktoren berücksichtigt werden (67).

Zwar entwickelten Sovari et al. (22) mithilfe von Daten aus der ALERT-Studie im Jahre 2013 einen 7-Jahres-Risikorechner für das Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen und Mortalität bei nierentransplantierten Patienten (23). Dieses Modell soll mittels der Parameter Alter,

Komorbidität (prävalente KHK, prävalenter Diabetes mellitus, Anzahl vorheriger Nierentransplantationen), LDL-Cholesterin, Kreatinin und Nikotinkonsum atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen (22). Dieser Risiko-Rechner (23) verwendet somit aber hauptsächlich Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und schätzt vor allem das Risiko atherosklerotischer Ereignisse ab. Unberücksichtigt bleiben jedoch die bei nierentransplantierten Menschen häufigen nicht-atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignisse, weshalb die Bestimmung natriuretischer Peptide und echokardiographischer Messparameter von besonderer Bedeutung bei nierentransplantierten Menschen sein könnte.

Tabelle 11. Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach der Transplantation und Strategien zur Reduzierung der Risikofaktoren (adaptiert nach Stoumpos et al.) (24)

Modifizierbare Risikofaktoren	Risiko vor der Transplantation	Exazerbation nach der Transplantation	Strategien zur Reduzierung von Risikofaktoren
Hypertonie	Empfänger-, Spender- und Transplantations-Risikofaktoren	Immuntherapie, Transplantatversagen, Nierenarterienstenose	RR \leq 130/80; keine ACE/AT1 Inhibitoren in den ersten 3 Monaten nach der Transplantation, langfristig beobachten, insbesondere bei persistierender Albuminurie oder LVH
Posttransplantations-Diabetes mellitus (PTDM)	Afroamerikaner oder hispanische Amerikaner, Fettleibigkeit	Immuntherapie, HLA-Mismatch, Virusinfektionen	Ziel HbA1c 7,0–7,5 %, frühes Basalinsulin, Inkretin-basierte Therapie, Steroidreduktion, Umstellung von Tacrolimus auf Cyclosporin
Linksventrikuläre Hypertonie (LVH)	Bluthochdruck, Aortenklappen-Verkalkung, Anämie, Dialyse	Immuntherapie	ACE-Inhibitoren, Cyclosporin, mTOR-Hemmer
Dyslipidämie	Lipidanomalien vor der Transplantation	Hyperlipämische Wirkung der Immuntherapie	Statine, Cyclosporin-Ersatz durch Tacrolimus, Sirolimus vermeiden, niedrig dosiertes Prednisolon
Niereninsuffizienz	Bisherige Transplantatverluste und Transplantations-Risikofaktoren	CNI-Nephrotoxizität, akute Abstoßung, Proteinurie	Optimierung der Transplantatfunktion, CNI-Reduktion, um eine adäquate Immunsuppression zu erreichen
Calcineurin-Inhibitoren (CNI)	Transplantations-Risikofaktoren	Nephrotoxisch, PTDM, Bluthochdruck, Dyslipidämie	CNI-Dosisreduktion in den ersten 3 Monaten, Umstellung von CNI auf mTOR-Inhibitoren 3-6 Monate nach der Transplantation
Glucokortikosteroide, Dyslipidämie	Diabetes	PTDM, Bluthochdruck, Dyslipidämie	Niedrig dosierte Steroide auf lange Sicht
Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren	Nikotin, Fettleibigkeit, geringe körperliche Aktivität, Anämie	Immuntherapie, systemische Entzündung	Nikotinkarenz, Diät, Korrektur der Anämie

5.5 NT-proBNP und Echokardiographie als Prognosefaktoren von kardiovaskulären Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten

Die Untersuchung der prognostischen Bedeutung von natriuretischen Peptiden und echokardiographischen Messparametern bei Empfängern von Nierentransplantaten ist somit sinnvoll, da diese Patienten einerseits zwar einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind (24, 68), andererseits jedoch Ergebnisse aus der nierengesunden Allgemeinbevölkerung oder von nicht-transplantierten CKD-Patienten nicht unkritisch auf transplantierte Patienten übertragen werden sollten. Da bei nierentransplantierten Patienten neben atherosklerotischen Ereignissen insbesondere myokardiale Ereignisse wie kardiale Dekompensationen und maligne Arrhythmien bedeutsam sind, könnten Biomarker wie natriuretische Peptide oder echokardiographische Parameter zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ergebnisse zu einem besseren Management dieser Patienten führen.

Gu et al. berichteten in ihrer Arbeit im Jahre 2014, bei der 343 nierentransplantierte Patienten untersucht wurden, dass die Echokardiographie – auch bei Durchführung vor einer Nierentransplantation – Patienten mit höherem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auch spät nach der Nierentransplantation identifiziert und damit auf Patienten hinweist, die von einer frühzeitigen Behandlung von modifizierbaren Risikofaktoren profitieren könnten (69).

Rocha et al. zeigten in ihrer Arbeit im Jahre 2012, bei der 79 Patienten untersucht wurden, dass die echokardiographisch gemessene Zunahme des linksatrialen Durchmessers (LAD) und des linksventrikulären Massenindex (LVMI) Marker für eine schlechtere kardiovaskuläre Prognose bei nierentransplantierten Patienten sind (70).

Es gibt nur wenige Arbeiten, die natriuretische Peptide als Prognosefaktoren bei nierentransplantierten Patienten untersuchten (173). Jarolim et al. untersuchten im Jahre 2018 innerhalb der FAVORIT-Studie, die insgesamt 3510 nierentransplantierte Patienten einschloss, bei 1131 stabilen Transplantatempfängern, ob erhöhtes BNP mit einer höheren Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen verbunden sind (68). Die bei Studieneinschluss erhobenen BNP-Werte waren auch nach Korrektur für klassische kardiovaskuläre und renale Risikofaktoren einschließlich der Nierenfunktion mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse verbunden (68). Die Korrektur für die Nierenfunktion ist bedeutsam, da ein BNP-Anstieg sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen CKD KDIGO GFR Stadien unabhängig von

manifesten kardialen Erkrankungen wiederholt beschrieben wurde (174–176). Hierbei war BNP stärker mit kardiovaskulären Ereignissen in dieser speziellen Patientenpopulation von nierentransplantierten Patienten assoziiert als ein zweiter myokardialer Marker, Troponin I, welcher seinerseits einen stärkeren Zusammenhang mit der Gesamtmortalität hatte.

Dass BNP ein zuverlässigerer Indikator für kardiovaskuläre Ereignisse als Troponin I darstellt, ist am ehesten damit zu erklären, dass Volumenbelastung und Kreislaufstress zu einer früheren Freisetzung von BNP aus überdehnten Herzmuskelzellen führen, während Ischämien und Nekrosen, die zu erhöhten Troponin-Konzentrationen führen, deutlich später folgen. Die gleichzeitige Erhöhung von BNP und Troponin I war noch stärker mit klinischen Ereignissen verbunden als die Bestimmung der Einzelwerte und ermöglicht somit die Identifizierung einer Hochrisikogruppe von Patienten (68).

Frühere Arbeiten zeigten jedoch keine signifikante Verbesserung der Risikobewertung durch Verwendung von NT-proBNP-Werten. Bodljaj et al. erfassten NT-proBNP-Werte bei 76 Nierentransplantationsempfängern vor, kurz nach und 2–3 Wochen nach der Transplantation und stellten fest, dass NT-proBNP-Spiegel, die 2–3 Wochen nach der Transplantation gemessen wurden, 1 Jahr nach der Transplantation signifikant mit der eGFR korrelierten (178). Roberts et al. verfolgten die BNP-Werte bei 48 Patienten mit CKD, bei 102 Dialysepatienten und bei 73 Empfängern von Nierentransplantationen über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren und kamen zu dem Schluss, dass BNP-Veränderungen zwar das Überleben bei CKD-Patienten voraussagen, jedoch das Überleben bei Dialysepatienten und Empfängern von Nierentransplantationen nicht prognostiziert wird (177). Beide Studien (177, 178) untersuchten jedoch viel kleinere Kohorten als die 1131 Patienten der FAVORIT-Studie (68). Allerdings wurden in der FAVORIT-Studie keine echokardiographischen Parameter in die Auswertungen integriert.

Die vorgelegte Promotionsarbeit untersucht in der HOME ALONE-Studie nun erstmals prospektiv parallel natriuretische Peptide und echokardiographische Parameter als Prognosemarker bei nierentransplantierten Patienten. In Querschnittsanalysen erkannten wir zunächst, dass erwartungsgemäß Patienten in weniger fortgeschrittenen CKD-Stadien niedrigere NT-proBNP-Werte hatten als Patienten in weiter fortgeschrittenen CKD-Stadien. Dennoch war NT-proBNP unabhängig mit echokardiographischen Parametern wie LAVI, LVMI und E/e' assoziiert. Weiterhin erkannten wir in der Nachbeobachtung zunächst bei univariater Kaplan-Meier-Analyse, dass einerseits NT-proBNP und alle untersuchten

echokardiographischen Parameter außer der Ejektionsfraktion Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse waren. Als wichtigsten Aspekt erkannten wir schließlich, dass NT-proBNP auch nach Adjustierung von echokardiographischen Parametern sowie traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, eGFR und prävalenter CVD sowohl atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse als auch die kardiale Dekompensation prognostizierte. Im Gegensatz dazu prognostizierten von den echokardiographischen Parametern nur E/e' nach Adjustierung von NT-proBNP, traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiale Dekompensation. Die echokardiographischen Variablen LVMI und LAVI waren spätestens nach Adjustierung für NT-proBNP jedoch keine eigenständigen kardiovaskulären Prädiktoren.

5.6 Limitationen

Diese Arbeit hat mehrere Einschränkungen. Das Transplantationszentrum Homburg ist im Vergleich mit anderen größeren Transplantationszentren relativ klein, sodass die Anzahl von 184 Patienten relativ gering ist. Das hatte zur Folge, dass bestimmte Patientengruppen bei zu geringer Anzahl unterrepräsentiert waren. Zum Beispiel war bei univariater linearer Regressionsanalyse NT-proBNP nicht mit der Ejektionsfraktion assoziiert, was auf die geringe Anzahl von Patienten mit $EF < 60\%$ zurückgeführt werden könnte.

Diese geringe Studienteilnehmerzahlen reflektieren sich auch in geringen klinischen Ereigniszahlen, sodass bei vordefinierter Adjustierung für neun Störvariablen eine Überadjustierung postuliert werden könnte. Auch die vordefinierte Einteilung der Probanden in Quartile erscheint aufgrund der geringen Ereigniszahlen fragwürdig, insbesondere da in niedrigen LAVI- und NT-proBNP-Quartilen kein einziger Patient eine kardiale Dekompensation aufwies und entsprechende Cox-Regressionsanalysen nicht sinnvoll waren. Allerdings zeigten sich bei einer Post-hoc-Neueinteilung in Tertile keine relevanten Unterschiede in den Studienergebnissen.

Als Nächstes wurde nur eine begrenzte Anzahl von echokardiographischen Messungen in der Auswertung analysiert – insbesondere solche echokardiographischen Parameter, die im Rahmen einer standardisierten echokardiographischen Untersuchung erfasst werden. Verzichtet wurde insbesondere auf innovative echokardiographische Parameter wie Strain-Analysen, welche zur Zeit im klinischen Alltag eine zunehmend größere Rolle einnehmen.

Alle untersuchten Parameter wurden nur bei Studienbeginn erfasst; eine wiederholte Bestimmung der Expositionsvariablen hätte eventuelle eine verbesserte Prädiktion erlaubt. In der parallelen CARE FOR HOME-Studie erbrachte jedoch eine Follow-up-Echokardiographie nach fünf Jahren durch den gleichen Untersucher wie bei Studienbeginn keine relevanten zusätzlichen Erkenntnisse.

Alle echokardiographischen Daten wurden von einem einzigen Untersucher mit langjähriger echokardiographischer Erfahrung mit dem gleichen Ultraschallgerät erfasst, sodass im klinischen Alltag mit wechselnden Ultraschallgeräten und wechselnden Untersuchern die prognostische Bedeutung echokardiographischer Parameter wahrscheinlich noch geringer ist.

Ein weiterer kritischer Punkt ist, dass nierentransplantierte Patienten mit und ohne CVD in die Studie eingeschlossen wurden. Dadurch kann man nicht ausschließen, dass die Prognose kardiovaskulärer Ereignisse zwischen diesen beiden Patientengruppen unterschiedlich sein kann.

Schließlich erfolgte leider keine anamnestische Erfragung von prävalenter Herzinsuffizienz bei Studienbeginn, insbesondere keine Erfassung von körperlicher Belastbarkeit oder vorherigen stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz.

5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Neben der kontinuierlichen Überwachung der Nierenfunktion als Standarduntersuchung bei Nierentransplantatempfängern ist eine verbesserte Prognose von kardiovaskulären Ereignissen für eine Verlängerung des Transplantatüberlebens und des Patientenüberlebens von großer Bedeutung, da diese Patienten eine sehr hohe kardiovaskuläre Ereignisrate aufweisen. In unserer HOME ALONE-Studie signalisierten sowohl eine Erhöhung von NT-proBNP als auch pathologisch veränderte echokardiographische Parameter ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei nierentransplantierten Patienten. In multivariaten Analysen verbleiben NT-proBNP und E/e' als einziger echokardiographischer Parameter unabhängige Prädiktoren sowohl für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse als auch für kardiale Dekompensationen. Die Bestimmung von NT-proBNP ist weniger zeitaufwendig und besser standardisierbar als eine echokardiographische Bestimmung von E/e'. Somit erscheint die routinemäßige NT-proBNP-Bestimmung besonders sinnvoll zur Prognose kardiovaskulärer Ereignisse.

Zukünftige Studien müssen zeigen, ob die Bestimmung von NT-proBNP über die bloße Prädiktion hinaus prognostische Vorteile bietet; hierzu müsste bei Patienten mit vordefiniert erhöhten NT-proBNP-Werten prospektiv eine frühe pharmakologische Intervention mit einer Standardtherapie verglichen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. <https://www.springermedizin.de/die-geschichte-der-nierentransplantation/10580850>
2. <http://statistics.eurotransplant.org/index.php>
3. Aktas, A: Transplanted kidney function evaluation: Semin Nucl. Med, 44: 129-45, 2014
4. Russell, JD, Beecroft, ML, Ludwin, D & Churchill, DN: The quality of life in renal transplantation- a prospective study, Transplantation, 54: 656-60, 1992
5. Laupacis, A, Keown, P, Pus, N, Krueger, H, Ferguson, B, Wong, C & Muirhead, N: A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation, Kidney Int., 50: 235-42, 1996
6. Neovius, M, Jacobson, SH, Eriksson, JK, Elinder, CG & Hylander, B: Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study, BMJ Open, 4: e004251, 2014
7. Jha, V, Garcia-Garcia, G, Iseki, K, Li, Z, Naicker, S, Plattner, B, Saran, R, Wang, A Y & Yang, CW: Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet, 382: 260-72, 2013
8. Raymond, K. HSU, Neil R. Powe: Recent trends in the prevalence of chronic kidney disease: not the same old song. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26(3):187-196.
9. Neipp, M, Karavul, B, Jackobs, S, Meyer zu Vilsendorf, A, Richter, N, Becker, T, Schwarz, A & Klempnauer, J: Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. Transplantation, 81: 1640-4, 2006.
10. Wolfe, RA, Ashby, VB, Milford, EL, Ojo, AO, Ettenger, RE, Agodoa, LY, Held, PJ & Port, FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med, 341: 1725-30, 1999.
11. Untersteller, K, Girerd, N, Duarte, K, Rogacev, KS, Seiler-Mussler, S, Fliser, D, Rossignol, P, Heine, GH: NT-proBNP and Echocardiographic Parameters for Prediction of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD Stages G2-G4. Clin J Am Soc Nephrol, 2016
12. Charriere S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M: Chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2009 Feb;58(1):40-52. doi: 10.1016/j.ancard.2008.07.010. Epub 2008 Aug
13. Gansevoort RT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382:339–352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4. [PubMed]
14. Sarnak, MJ, Levey, AS, Schoolwerth, AC, Coresh, J, Culleton, B, Hamm, LL, McCullough, PA, Kasiske, BL, Kelepouris, E, Klag, MJ, Parfrey, P, Pfeffer, M, Raij, L, Spinosa, DJ & Wilson, PW: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure

- Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108: 2154-69, 2003.
15. Israni, AK, Snyder, JJ, Skeans, MA, Peng, Y, Maclean, JR, Weinhandl, ED & Kasiske, BL: Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant*, 10: 338-53, 2010.
 16. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2015/ntx/QSKH_NTX_2015_QIDB_V01_2016-05-04.pdf
 17. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018. (suppl_3); 33:iii28–34. 10.1093/ndt/gfy174 [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
 18. Di Lullo L., House A., Gorini A., Santoboni A., Russo D. and Ronco C. (2015) Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail. Rev.* 20, 259–272 10.1007/s10741-014-9460-9 [[PubMed](#)]
 19. Ojo, AO, Hanson, JA, Wolfe, RA, Leichtman, AB, Agodoa, LY & Port, FK: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*, 57: 307-13, 2000.
 20. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P. et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *G Ital Nefrol* 2004; 21(Suppl 26): S53–S66 [[PubMed](#)]
 21. Shirali, AC & Bia, MJ: Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3: 491-504, 2008.
 22. Soveri I., Holme I., Holdaas H., Budde K., Jardine A. G., Fellström B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012;94(1):57–62. [[PubMed](#)]
 23. Soveri I, Snyder J, Holdaas H, et al. The external validation of the cardiovascular risk equation for renal transplant recipients: applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation*. 2013;95(1):142–147. [[PubMed](#)]
 24. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European society for. Organ Transplant*. 2015;28(1):10–21. [[PubMed](#)]
 25. Kim EJ, Chang S, Kim SY, Huh KH, Kang S, Choi YS. Predictive value of echocardiographic abnormalities and the impact of diastolic dysfunction on in-hospital major cardiovascular complications after living donor kidney transplantation. *Int J Med Sci*. 2016;13:620–628. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 26. Omrani H, Rai A, Daraei Z, Sadeghi M: Study of Echocardiographic Changes After Kidney Transplantation in End-stage Renal Disease Patients. *Med Arch*. 2017 Dec;71(6):408-411. doi: 10.5455/medarh.2017.71.408-411.

27. Palazzuoli A., Gallotta M., Quatrini I., Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): Measurement and relevance in heart failure. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010;6:411–418. doi: 10.2147/VHRM.S5789. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
28. Addicks K, Forssmann WG, Henkel H, Holthausen U, Menz V, Rippegather G, Ziskoven D (1989) Calcium-calmodulin antagonists influence release of cardiodilatin/ANP from atrial cardiocytes. In: Kaufmann W, Wambach G (eds) *Endocrinology of the heart*. Springer, Berlin, pp 233–234
29. Oremus M., McKelvie R., Don-Wauchope A., Santaguida P.L., Ali U., Balion C., Hill S., Booth R., Brown J.A., Bustamam A., et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: Overview and methods. *Hear. Fail. Rev.* 2014;19:413–419. doi: 10.1007/s10741-014-9440-0. [[PubMed](#)]
30. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A et al (2013) The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol* 29:168–181.
31. McMurray JJV, Adamopoulos C, Anker S, Auricchio A (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 33:1787–1847
32. Mele D: Echocardiography for the evaluation of patients with heart failure. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Jan;17(1):24-40. doi: 10.1714/2140.23186.
33. Nagueh SF, Quinones MA. Important Advances In Technology: Echocardiography. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2014 Jul-Sep;10(3):146–151. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
34. Modin D, Andersen DM, Biering-Soerensen T: Echo and heart failure: when do people need an echo, and when do they need natriuretic peptides? *Echo Res Pract.* 2018 Jun;5(2):R65-R79. doi: 10.1530/ERP-18-0004. Epub 2018 Apr 24.
35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016. 37 2129–2200. (10.1093/eurheartj/ehw128)
36. Weihs W: Die standardisierte Echokardiographie: Durchführung, Archivierung und Befunderstellung inkl. Evaluierung der systolischen Linksventrikelfunktion. *J Kardiol* 2014; 21 (1–2): 8–13.
37. Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J., Lang R.M. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:381–396. [[PubMed](#)]

38. Prastaro M., D'Amore C., Paolillo S., Losi M., Marciano C., Perrino C. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2015;20:305–316. [[PubMed](#)]
39. Gaggin H. K., Januzzi J. L., Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 2013;1832(12):2442–2450. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014. [[PubMed](#)]
40. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med.* 2015;56(Suppl 4):31S–38S. doi: 10.2967/jnumed.114.150433. [[PubMed](#)]
41. Troughton RW, Richards AM. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:216–225. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.12.006. [[PubMed](#)]
42. Hinderliter AL, Blumenthal JA, O'Conner C, et al. Independent prognostic value of echocardiography and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *American Heart Journal.* 2008;156(6):1191–1195. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
43. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, de Filippi CR, Gottdiener JS, Butler J. Echocardiography, natriuretic peptides, and risk for incident heart failure in older adults: the cardiovascular health study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 131–140. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
44. Glicklich D., Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol. Rev.* 2014;22:153–162. doi: 10.1097/CRD.000000000000012. [[PubMed](#)]
45. Pita-Fernández S, Pérttega-Díaz S, Valdés-Cañedo F, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
46. Kasiske B, Chakkerla H, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1735–1743. [[PubMed](#)]
47. Ojo A. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006;82(5):603–11. doi:10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe. [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
48. Vanrenterghem Y, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, Ponticelli C. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation.* 2008;85(2):209–216. doi:10.1097/TP.0b013e318160254f. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
49. Cosio F, Alamir A, Yim S, Pesavento T, Falkenhain M, Henry M, Elkhammas E, Davies E, Bumgardner G, Ferguson R. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis

- pre-transplant. *Kidney Int.* 1998;53(3):767–772. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00787.x. [PubMed][CrossRef]
50. Aalten J, Hoogeveen E, Roodnat J, Weimar W, Borm G, de Fijter J, Hoitsma A. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int.* 2008;21(10):985–991. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00717.x. [PubMed] [CrossRef]
 51. Fellström B, Jardine A, Soveri I, Cole E, Grönhagen-Riska C, Neumayer H, Maes B, Gimpelewicz C, Holdaas H. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation.* 2005;79(9):1160–1163. [PubMed]
 52. Forsythe J. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. *Transplantation.* 2001;72(6 Suppl):S16–19. [PubMed]
 53. Meier-Kriesche H, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation.* 2003;75(8):1291–1295. doi: 10.1097/01.TP.0000061602.03327.E2. [PubMed] [
 54. Massy Z, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader C, Drüeke T, Legendre C, Lacour B, Kamoun P, Kreis H. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(8):1103–1108. [PubMed]
 55. Bertoni E, Marcucci R, Zanazzi M, Rosati A, Brunelli T, Fedi S, Pepe G, Di Maria L, Colonna F, Lombardi A. et al. Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients: an independent factor of cardiovascular disease. *J Nephrol.* 2001;14(1):36–42. [PubMed]
 56. Ducloux D, Kazory A, Chalopin J. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.* 2004;66(1):441–447. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00751.x.[PubMed] [CrossRef]
 57. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey D, Sinnott P, Raftery M, Yaqoob M. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):502–507. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.11.011. [PubMed] [CrossRef]
 58. Bakri R, Afzali B, Covic A, Sriskantharan R, Bharmar-Ariza P, Park W, Sriharan M, Dalton N, Wierzbicki A, Crook M. et al. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant.* 2004;18(2):201–204. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00156.x. [PubMed] [CrossRef]
 59. Fernández-Fresnedo G, Plaza J, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(Suppl 3):iii47–51. [PubMed]

60. Roodnat J, Mulder P, Rischen-Vos J, van Riemsdijk I, van Gelder T, Zietse R, IJzermans J, Weimar W. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation*. 2001;72(3):438–444. doi: 10.1097/00007890-200108150-00014. [PubMed][CrossRef]
61. Alonso A, Oliver J. Causes of death and mortality risk factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(Suppl 3):iii8–10. doi: 10.1093/ndt/gfh1007. [PubMed] [CrossRef]
62. de Mattos A, Prather J, Olyaei A, Shibagaki Y, Keith D, Mori M, Norman D, Becker T. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int*. 2006;70(4):757–764. Doi: 10.1038/sj.ki.5001628. [PubMed] [CrossRef]
63. Miller L. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*. 2002;2(9):807–818. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20902.x. [PubMed] [CrossRef]
64. Arnol M, de Mattos AM, Chung JS, Prather JC, Mittalhenkle A, Norman DJ.. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008;86:1844–8. 10.1097/TP.0b013e31818ffec0 [PubMed]
65. Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannel W. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356–362. [PubMed]
66. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–1847. [PubMed]
67. Kiberd B, Panek R. Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):822–828. doi: 10.2215/CJN.00030108. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
68. Jarolim P, Claggett BL, Conrad MJ, Carpenter MA, Ivanova A, Bostom AG, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin I Are Associated With Adverse Outcomes in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(1):182–90. [PMC free article] [PubMed]
69. Gu H, Akhtar M, Shah A, Mallick A, Ostermann M, Chambers J. Echocardiography predicts major adverse cardiovascular events after renal transplantation. *Nephron Clin Pract*. 2014;126:75–80. [PubMed]
70. Rocha SG, Chitalia N, Gregson H, Kaski JC, Sharma R, Banerjee D. Echocardiographic abnormalities in patients on kidney transplant waiting list. *J Nephrol*. 2012;25:1119–1125. doi: 10.5301/jn.5000103.[PubMed]
71. Deng Y, Pandit A, Heilman RL, Chakkera HA, Mazur MJ, Mookadam F, Francival Leite de Souza; Karenn Barros Bezerra; Andréa Rodrigues Sousa; Teresa Cristina Alves Ferreira; Maria Inês Gomes Oliveira; Giovanna Parada Martins; Fernando Alberto Costa Cardoso Silva; Alcione Miranda Santos; Natalino Salgado Filho: *J Cardiovasc Ultrasound*. 2013 Dec;21(4):171-6. doi:

- 10.4250/jcu.2013.21.4.171. Epub 2013 Dec 27. Left ventricular torsion changes post kidney transplantation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia Print* vol.98 no.6 São Paulo June 2012 <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000040> " Study of echocardiographic alterations in the first six months after kidney transplantation"
72. Ferreira SR, Moisés VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002;74:1580–1587. [PubMed]
 73. Paul A. Devine, Aisling E. Courtney, Alexander P. Maxwell: Cardiovascular risk in renal transplant recipient. *J Nephrol*. 2019; 32(3): 389–399
 74. Romagnani P., Remuzzi G., Glassock R., Levin A., Jager K. J., Tonelli M., et al. . (2017). Chronic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3:17088. 10.1038/nrdp.2017.88 [PubMed]
 75. Young A, Garg AX. It's about time: extending our understanding of cardiovascular risk from chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2486–7. [PubMed]
 76. Rose, GA: The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ*, 27: 645-58, 1962.
 77. Heine G. H., Rogacev K. S., Weingartner O., and Marsche G. 2017. Still a reasonable goal: Targeting cholesterol in dialysis and advanced chronic kidney disease patients. *Semin. Dial*. 30: 390–394. [PubMed]
 78. HOMEPAGE <http://zentrallaborweb.med-rz.uniklinik-saarland.de/labor/Verfahrensliste.pdf>
 79. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463
 80. Promotionsarbeit K. Untersteller
 81. Promotionsarbeit L. Bauer
 82. Evans, RW, Manninen, DL, Garrison, LP, Jr., Hart, LG, Blagg, CR, Gutman, RA, Hull, AR & Lowrie, EG: The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*, 312: 553-9, 1985.
 83. Edwards, EB, Bennett, LE & Cecka, JM: Effect of HLA matching on the relative risk of mortality for kidney recipients: a comparison of the mortality risk after transplant to the mortality risk of remaining on the waiting list. *Transplantation*, 64: 1274-7, 1997.
 84. Ojo, AO, Port, FK, Wolfe, RA, Mauger, EA, Williams, L & Berling, DP: Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 24: 59-64, 1994.

85. Schnuelle, P, Lorenz, D, Trede, M & Van Der Woude, FJ: Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*, 9: 2135-41, 1998.
86. Arend, SM, Mallat, MJ, Westendorp, RJ, van der Woude, FJ & van Es, LA: Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 12: 1672-9, 1997.
87. Favi, E, Salerno, MP, Romagnoli, J, Castagneto, M & Citterio, F: Significant improvement in patient survival after renal transplantation in the last decade. *Transplant Proc*, 43: 285-7, 2011.
88. Aakhus, S, Dahl, K & Wideroe, TE: Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant*, 18: 596-604, 2004.
89. Salerno, MP, Zichichi, E, Rossi, E, Favi, E, Gargiulo, A, Spagnoletti, G & Citterio, F: Evolution of causes of mortality in renal transplantation in the last 10 years. *Transplant Proc*, 42: 1077-9, 2010.
90. Pilmore, H, Dent, H, Chang, S, McDonald, SP & Chadban, SJ: Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*, 89: 851-7, 2010.
91. Gill, JS & Pereira, BJ: Death in the first year after kidney transplantation: implications for patients on the transplant waiting list. *Transplantation*, 75: 113-7, 2003.
92. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725–30. 10.1056/NEJM199912023412303 [[PubMed](#)]
93. Adrian L, Werner C, Laufs U. ESC Guidelines 2016 - Heart Failure. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017 Aug;142(15):1123-1127. doi: 10.1055/s-0042-117750. Epub 2017 Aug 1.
94. Ott, U, Busch, M, Steiner, T & Wolf, G: Presence of cardiovascular disease in patients on a waiting list for renal transplantation and in patients after kidney transplantation in a single center. *Transplant Proc*, 42: 3450-4, 2010.
95. Herzog, CA, Asinger, RW, Berger, AK, Charytan, DM, Diez, J, Hart, RG, Eckardt, KU, Kasiske, BL, McCullough, PA, Passman, RS, DeLoach, SS, Pun, PH & Ritz, E: Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 80: 572-86, 2011.
96. de Jager, DJ, Grootendorst, DC, Jager, KJ, van Dijk, PC, Tomas, LM, Ansell, D, Collart, F, Finne, P, Heaf, JG, De Meester, J, Wetzels, JF, Rosendaal, FR & Dekker, FW: Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*, 302: 1782-9, 2009.
97. Boerner BP, Shivaswamy V, Desouza CV, Larsen JL. Diabetes and cardiovascular disease following kidney transplantation. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7:221–234. [[PubMed](#)]

98. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular Disease After Kidney Transplant. *Semin. Nephrol.* 2018;38:291–297. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.008. [PubMed]
99. Young JB, Neumayer HH, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl* 2010; 118: S1–S7. [PubMed]
100. Liu Y.W., Su C.T., Song E.J., Tsai W.C., Li Y.H., Tsai L.M., Chen J.-H., Sung J.-M. The role of echocardiographic study in patients with chronic kidney disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2015;114:797–805. doi: 10.1016/j.jfma.2015.06.009. [PubMed]
101. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Gomez-Campera F, Luno J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;67(Suppl 93):S35–8. [PubMed]
102. Dubin RF: Application of echocardiographic data in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018 Jul;27(4):283-288. doi: 10.1097/MNH.0000000000000419.
103. Untersteller K, Seiler-Mußler S, Mallamaci F, Flieser D, London GM, Zoccali C, Heine GH: Validation of echocardiographic criteria for the clinical diagnosis of heart failure in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Apr 1;33(4):653-660. doi: 10.1093/ndt/gfx197.
104. Shimony S, Green H, Stein GY, Grossman A, Rahaminov R, Fuchs S: Structural and Functional Echocardiographic Changes Following Kidney Transplantation: The Role of Allograft Function. *Isr Med Assoc J.* 2019 Apr;21(4):246-250.
105. Mavrakanas TA, Khattak K, Singh K, Charytan DM: Echocardiographic parameters and renal outcomes in patients with preserved renal function, and mild- moderate CKD. *BMC Nephrol.* 2018 Jul 11;19(1):176. doi: 10.1186/s12882-018-0975-5.
106. Kim EJ, Chang S, Kim SY, Huh KH, Kang S, Choi YS. Predictive value of echocardiographic abnormalities and the impact of diastolic dysfunction on in-hospital major cardiovascular complications after living donor kidney transplantation. *Int J Med Sci.* 2016;13:620–628. [PMC free article] [PubMed]
107. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress:the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012;126:1596–604.[PMC free article] [PubMed]
108. https://leitlinien.dgk.org/files/2009_Manual_Echokardiographie.pdf
109. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2010;121:e260]. *Circulation.* 2010; 121:e46–e215. [PubMed]
110. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl P):P9–16. [PubMed]

111. A.S. Maisel, W.F. Peacock, N. McMullin, R. Jesse, G.C. Fonarow, J. Wynne, R.M. Mills
Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute
decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National
Registry) analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52 (2008), pp. 534-540
112. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et
al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with
congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2004;20(7):697–702. [[PubMed](#)]
113. Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH, Vessey JC, Jordan MV, Huddleston M, et al.
Association between phonocardiographic third and fourth heart sounds and objective measures of
left ventricular function. *JAMA.* 2005;293(18):2238–2244. doi:
10.1001/jama.293.18.2238. [[PubMed](#)]
114. Stevenson L, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating
hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884–888. [[PubMed](#)]
115. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left ventricular
systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical
criteria. *Circulation* 1988;77:607–12. 10.1161/01.CIR.77.3.607 [[PubMed](#)]
116. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-
ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet.* 1997;350:829–33. doi:
10.1016/S0140-6736(97)03033-X.[[PubMed](#)]
117. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of
asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation.*
2003;108(8):977–982. doi:10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79 [[PubMed](#)]
118. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009
Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and
management of heart failure in adults a report of the American College of Cardiology
Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in
collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll
Cardiol.* 2009;53(15):e1–e90. [[PubMed](#)]
119. Bansal N, Zelnick L, Go A, Anderson A, Christenson R, Deo R, Defilippi C, Lash J, He J, Ky
B, Seliger S, Soliman E, Shlipak M, et al.
Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC
(Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Nov 5;8(21):e012336. doi:
10.1161/JAHA.119.012336. Epub 2019 Oct 24.

120. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL., Jr The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol.* 2008;101(3A):43–8. [[PubMed](#)]
121. Bayes-Genis A., Lloyd-Jones D.M., van Kimmenade R.R., Lainchbury J.G., Richards A.M., Ordonez-Llanos J., Santalo M., Pinto Y.M., Januzzi J.L., Jr. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:400–407. doi: 10.1001/archinte.167.4.400. [[PubMed](#)]
122. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998;136:362–3. [[PubMed](#)]
123. Schou M. et al.. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* (1985)99, 1676–80 (2005). [[PubMed](#)]
124. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A., Chen A., Krauser D., Tung R., Chae C., Januzzi J.L., Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:91–97. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051. [[PubMed](#)]
125. Vondrakova D, Malek F, Ostadal P, Kruger A, Neuzil P: New biomarkers and heart failure. *Cor et Vasa*, Volume 55, Issue 4, 2013, pp. e345-e354
126. Maisel AS, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161–167. doi: 10.1056/NEJMoa020233. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
127. Khanam S.S., Son J.W., Lee J.W., Youn Y.J., Yoon J., Lee S.H., Kim J.Y., Ahn S.G., Ahn M.S., Yoo B.S. Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17:215. doi: 10.1186/s12872-017-0632-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
128. Wright GA, Struthers AD. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2006;92(2):149–151. doi: 10.1136/hrt.2003.018325. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
129. Ponikowski P, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016. 2016;18(8):891–975. doi: 10.1002/ehjhf.592. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

130. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
131. Ho KK, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107–115. doi: 10.1161/01.CIR.88.1.107. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
132. Latini R, et al. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med*. 2006;119(1):70. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.041. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
133. Januzzi JL, Jr, et al. Natriuretic peptide testing for predicting adverse events following heart failure hospitalization. *Congest Heart Fail*. 2012;18(Suppl 1):S9–s13. doi: 10.1111/j.1751-7133.2012.00306.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
134. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, et al. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:427–440. doi: 10.1038/nrcardio.2017.56. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
135. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–e239. [[PubMed](#)]
136. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–659. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
137. Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, Mant J, Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g5695. [[PubMed](#)]
138. Ponikowski P, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200. [[PubMed](#)]
139. Ambrosy AP, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123–1133. [[PubMed](#)]
140. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171:368–376. [[PubMed](#)]
141. Ray P, et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care*. 2006;10:R82. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

142. Porter TR, et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:40–56. [\[PubMed\]](#)
143. Flachskampf FA, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:353–365. [\[PubMed\]](#)
144. Gackowski A, Isnard R, Golmard J-L, et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25:1788–1796. [\[PubMed\]](#)
145. Dokainish H, Zoghbi WA, Ambriz E, et al. Comparative cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide and echocardiography for predicting outcome in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;97:400–403. [\[PubMed\]](#)
146. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1223–1226. [\[PubMed\]](#)
147. Mishra RK, Li Y, Ricardo AC, Yang W, Keane M, Cuevas M, Christenson R, deFilippi C, Chen J, He J, Kallem RR, Raj DS, Schelling JR, Wright J, Go AS, Shlipak MG; Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with left ventricular structure and function in chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC]). *Am J Cardiol* 111: 432–438, 2013 [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
148. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL., Jr Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:91–97. [\[PubMed\]](#)
149. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA.* 2005;293:1609–1616. [\[PubMed\]](#)
150. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:35–44. [\[PubMed\]](#)
151. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1508–1515. [\[PubMed\]](#)

152. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:610–620. [[PubMed](#)]
153. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, Marre S, Cassottana P, Lucà S, Vettoretti S, Borrelli S, Conte G, Minutolo R.: Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 271–279, 2016 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
154. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Huang JC, Tsai JC, Lin MY, Su HM, Hwang SJ, Chen HC.: Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 27: 1064–1070, 2012 [[PubMed](#)]
155. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, Zaug MF, Burger HU, Drueke TB.: Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 2651–2660, 2009 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
156. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Astor BC, Hoogeveen RC, Solomon SD, Ballantyne CM, Woodward M, Coresh J.: Cardiac and kidney markers for cardiovascular prediction in individuals with chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 1770–1777, 2014 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
157. McMurray JJ, Uno H, Jarolim P, Desai AS, de Zeeuw D, Eckardt KU, Ivanovich P, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, Parfrey P, Parving HH, Toto RM, Solomon SD, Pfeffer MA: Predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia: An analysis of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin-alfa) Therapy (TREAT). *Am J Heart* 162: 748–755.e3, 2011 [[PubMed](#)]
158. Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, Christenson RH, deFilippi CR, Deo R, Dries DL, Go AS, He J, Kusek JW, Lash JP, Raj D, Rosas S, Wolf M, Zhang X, Shlipak MG, Feldman HI.: High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 26: 946–956, 2015 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
159. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270: 1339. [CrossrefCASPubMed](#)
160. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 917.[CASPubMed](#)

161. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1859. [CrossrefPubMed](#)
162. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003; 63: 647. [CrossrefPubMed](#)
163. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589. [CASPubMed](#)
164. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005; 294: 2726. [CrossrefCASPubMed](#)
165. Snoeijis MG, Schaubel DE, Hené R, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1015. [CrossrefPubMed](#)
166. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 1998; 66: 1651. [CrossrefCASPubMed](#)
167. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006; 82: 669. [CrossrefPubMed](#)
168. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580. [CrossrefPubMed](#)
169. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735. [CASPubMed](#)
170. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: S41. [CASPubMed](#)
171. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154. [Crossref PubMed](#)
172. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation – evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant* 2012; 26: E438. [Wiley Online Library PubMed](#)
173. Arroyo D, Quiroga B, Panizo N, et al. *Transplantation Proceedings*. Vol. 44. Elsevier Inc; 2012. High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients; pp. 2545–2547. [PubMed](#)

174. Yasuda K, Kimura T, Sasaki K, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level predicts kidney prognosis in patients with predialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3885–3891. [[PubMed](#)]
175. Voroneanu L, Siriopol D, Nistor I, et al. Superior predictive value for NTproBNP compared with high sensitivity cTnT in dialysis patients: a pilot prospective observational study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:636–647. [[PubMed](#)]
176. Spanaus K-S, Kronenberg F, Ritz E, et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem*. 2007;53:1264–1272. [[PubMed](#)]
177. Roberts Ma, Hare DL, Sikaris K, Ierino FL. Temporal trajectory of B-Type Natriuretic Peptide in patients with CKD stages 3 and 4, dialysis, and kidney transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1024–1032. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
178. Bodlaj G, Hubmann R, Saleh K, et al. Serum levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are associated with allograft function in recipients of renal transplants. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121:631–637. [[PubMed](#)]
179. Singh J.S.S., Burrell L.M., Cherif M., Squire I.B., Clark A.L., Lang C.C. Sacubitril/valsartan: Beyond natriuretic peptides. *Heart*. 2017;103:1569–1577. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311295. [[PubMed](#)]
180. Semenov A.G., Katrukha A.G. Different susceptibility of B-type natriuretic peptide (BNP) and BNP precursor (proBNP) to cleavage by neprilysin: the N-terminal Part Does matter. *Clin. Chem*. 2016;62(4):617–622. [[PubMed](#)]
181. Emrich IE, et al. Do plasma neprilysin activity and plasma neprilysin concentration predict cardiac events in chronic kidney disease patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2018 doi: 10.1093/ndt/gfy066. [[PubMed](#)]
182. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DJ, Colvin M, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Dec 08;136(6):e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509. [[PubMed](#)]
183. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide–guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients With heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713–20. doi: 10.1001/jama.2017.10565 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten bei Patienten nach Nierentransplantation (modifiziert nach Shirali und Bia (21)) (Seite 11)

Tabelle 2: Bestimmte Plasma- und Serumparameter (Seite 19)

Tabelle 3: Bestimmte Urinparameter (Seite 19)

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte und der nach CKD KDIGO GFR Kategorien unterteilten Patientengruppen (Seite 26 + 27)

Tabelle 5: Echokardiographische Parameter und kardiale Biomarker der gesamten Kohorte und der nach CKD KDIGO GFR G Kategorien unterteilten Patientengruppen (Seite 28)

Tabelle 6: Assoziation von NT-proBNP mit echokardiographischen Parameter nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD (Seite 32)

Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen) (Seite 38)

Tabelle 8: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von kardialer Dekompensation) (Seite 39)

Tabelle 9: Biomarker für Herzinsuffizienz (39) (Seite 46)

Tabelle 10. Faktoren, die die Interpretation von BNP oder NT-proBNP beeinflussen (adaptiert nach Gaggin et al. (39)) (Seite 47 + 48)

Tabelle 11. Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach der Transplantation und Strategien zur Reduzierung der Risikofaktoren (adaptiert nach Stoumpos et al.) (24) (Seite 59)

Tabelle 12: Assoziation von NT-proBNP mit LAVI nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD (Seite 94)

Tabelle 13: Assoziation von NT-proBNP mit E/e' nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD (Seite 95)

Tabelle 14: Assoziation von NT-proBNP mit EF nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD (Seite 96)

Tabelle 15: Assoziation von NT-proBNP mit LVMI nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD (Seite 97)

Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von ASCVD und Tod jedweder Genese) (Seite 101)

Tabelle 17: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese) (Seite 102)

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: NT-proBNP und MDRD (Seite 29)

Abbildung 2: NT-proBNP und EF (Seite 30)

Abbildung 3: NT-proBNP und LVMI (Seite 30)

Abbildung 4: NT-proBNP und LAVI (Seite 31)

Abbildung 5: NT-proBNP und E/e' (Seite 31)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: ASCVD) nach Stratifizierung der Patienten in NT-proBNP, E/e, LAVI und LVMI Quartile (Seite 34)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: kardiale Dekompensation) nach Stratifizierung der Patienten in NT-proBNP, E/e, LAVI und LVMI Quartile (Seite 35)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse nach Stratifizierung der Patienten nach der Ejektionsfraktion (EF; alle vordefinierten Endpunkte) (Seite 36)

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: ASCVD und Tod jedweder Genese) (Seite 99)

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese) (Seite 100)

9. Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel-Arm-Index („ankle-brachial-index“)
AGE	advanced glycation end products
AVSCD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen („atherosclerotic cardiovascular disease“)
B	Regressionskoeffizient
BD systolisch	Systolischer Blutdruckwert
BD diastolisch	Diastolischer Blutdruckwert
BMI	Body-Mass-Index
CI	95 % Konfidenzintervall für B
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen („cardiovascular disease“)
CV-Risiko	Kardiovaskuläres („cardiovascular“) Risiko
DM	Diabetes mellitus
eGFR	geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate
E	maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel
e‘	frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HDL-Cholesterin	High-density Lipoprotein-Cholesterin
HI	Herzinsuffizienz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQR	Interquartilrange
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAV	left atrial volume
LAVI	left atrial volume index
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL-Cholesterin	Low-density Lipoprotein-Cholesterin
log	logarithmisch
LVD	left ventricular dimension
LVM	left ventricular mass
LVMi	left ventricular mass index
MDRD	Modifikation of Diet in Renal Disease
mGFR	gemessene glomeruläre Filtrationsrate („measured GFR“)
NT-proBNP	N-terminales proBNP
p	Signifikanzniveau
PWT	posterior wall thickness
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
proBNP	pro-Brain-Natriuretic-Peptide
r	Korrelationskoeffizient
RF	Risikofaktoren
SWT	septum wall thickness
TX	Transplantation/Transplantat
WHO	World Health Organisation

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

11. Präsentation von Teilergebnissen der Promotionsarbeit

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden im Rahmen von Poster-Demonstrationen bei folgenden Kongressen vorgestellt:

- **125. Kongress der DGIM** (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.) in Wiesbaden vom 4. – 7. Mai 2019:

„proBNP als Marker zur Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten“

Elena Solovyeva, Anja Scheuer, Dr. med. Charlotte Zenner, Dr. med. Insa Emrich, Dr. med. Johanna Hundsdorfer, Dr. med. Lucie Bauer, Prof. Dr. Danilo Fliser, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Prof. Dr. med. Gunnar Heine

- **11. Jahrestagung der DGfN** (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie) in Düsseldorf vom 10.-13. Oktober 2019:

„Können kardiovaskuläre Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten mithilfe von proBNP prognostiziert werden? „

Elena Solovyeva, Anja Scheuer, Dr. med. Charlotte Zenner, Dr. med. Insa Emrich, Dr. med. Johanna Hundsdorfer, Dr. med. Lucie Bauer, Prof. Dr. Danilo Fliser, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Prof. Dr. med. Gunnar Heine

- **126. Kongress der DGIM** (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.) in Wiesbaden vom 25. – 28. April 2020 (geplant):

„NT-proBNP und echokardiographische Parameter zur Prognose von kardiovaskulären Ereignissen bei nierentransplantierten Patienten“

Elena Solovyeva, Anja Scheuer, Dr. med. Insa Emrich, Dr. med. Johanna Hundsdorfer, Dr. med. Lucie Bauer, Prof. Dr. Danilo Fliser, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Prof. Dr. med. Gunnar Heine

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertationsarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Gunnar H. Heine nicht nur für die Bereitstellung des spannenden Themas, sondern auch für die hervorragende Betreuung, die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit, sowie die unermüdliche Geduld und viele Zeit.

Ich bedanke mich sehr bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Insa Emrich für das kritische Gegenlesen und Korrigieren der Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Danilo Fliser und Herrn Prof. Dr. med. Michael Böhm für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten und der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie Angiologie und internistische Intensivmedizin.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. Lucie Bauer, Frau Dr. med. Johanna Hundsdorfer und Frau Anja Scheuer für die Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Ich danke Herrn Fabio Lizzi für die Zusammenarbeit.

Anschließend möchte ich meiner Familie meinen herzlichen Dank aussprechen: meinem Mann für seine unerschütterliche Geduld und seinen Rückhalt in jeder Situation, meinen Eltern für ihre grenzenlose Hilfe und Unterstützung, sowie aufbauende und motivierende Worte in jeder Lebenslage und meinem Bruder für die Unterstützung auf meinem Lebensweg.

Anhang

Anhang 1. Datenerhebungsbogen

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht _____

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

- ☐ Ja
- ☐ Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)

2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

- ☐ Ja
- ☐ Nein (*falls Nein, weiter mit 9*)
- ☐ Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

- ☐ Ich halte an oder laufe langsamer
- ☐ Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)

Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.

5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

- ☐ Es kommt zu einer Erleichterung
- ☐ Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)

Untersuchungsdatum _____

6. Wie rasch?

- ☐ Innerhalb von 10 Minuten.
- ☐ Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*)

7. Zeigen Sie mir bitte, wo diese Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind (*alle Angaben notieren*)

- ☐ Sternum (oberes oder mittleres Drittel) ☐ Sternum (unteres Drittel)
- ☐ Linksseitige vordere Brustwand
- ☐ Linker Arm

8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonst wo?

- ☐ Ja (Notieren wo _____)
- ☐ Nein

9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über der Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Beinen?

- ☐ Ja
- ☐ Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)

11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

- ☐ Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
- ☐ Nein

12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

- ☐ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
- ☐ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein. (*weiter mit Frage 19*)

13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

- ☐ Ja
- ☐ Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
- ☐ Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

- ☐ Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
- ☐ Nein

16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

- ☐ Ich halte an oder laufe langsamer.
- ☐ Ich laufe weiter. (*weiter mit Frage 19*)

17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

- ☐ Es kommt zu einer Erleichterung.
- ☐ Es kommt zu keiner Erleichterung. (*weiter mit Frage 19*)

18. Wie rasch?

- ☐ Innerhalb von 10 Minuten.
- ☐ Nicht innerhalb von 10 Minuten.

19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-OP oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen?

- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein

20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein

21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

- ☐ Ja, ohne Fieber > 38,5°C
- ☐ Ja, mit Fieber > 38,5°C
- ☐ Nein

22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt worden?

- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein

23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt worden (dies umfasst keine Krampfader-OP)?

- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein

24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungskrankheit, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein

25. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein

26. Haben Sie jemals geraucht?

- ☐ Ja
- ☐ Nein (*weiter mit Frage 31*)

27. Rauchen Sie aktuell?

- ☐ Ja (*weiter mit Frage 29*)
- ☐ Nein

28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht? _____

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht? _____

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht? _____

31. Haben Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

32. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

33. Ist bei Ihnen Diabetes mellitus bekannt?

- ☐ Ja
- ☐ Nein (*weiter mit Frage 35*)

34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

- ☐ Insulin
- ☐ Blutzuckersenkende Tabletten
- ☐ Diät

35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einem Ausmaß, dass Sie ins Schwitzen kommen? (*falls „0“, weiter mit Frage 37*) _____

36. Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal pro Woche? _____

37a. Wie viele Stunden täglich schauen Sie unter der Woche (werktags, Mo-Fr) fern? _____

37b. Wie viele Stunden täglich schauen Sie am Wochenende (Sa-So) fern? _____

38a. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme über mindestens acht Stunden nüchtern (nüchtern schließt Nahrung und Kaffee aus)?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

38b. Waren Sie zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung über mindestens acht Stunden nüchtern?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

39. Seit wann ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt? _____

40. Wenn Sie das letzte Jahr betrachten, wie viele Gläser Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35 l Bier, 0,120 l (ein „Achtel“) Wein oder 45 ml Spirituosen als ein Glas Alkohol.

- Gesamt ____ Gläser
- Bier ____ Gläser
- Rotwein ____ Gläser
- Weißwein ____ Gläser
- Spirituosen ____ Gläser

41. Welche Medikamente nehmen Sie ein? _____

42. Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und/oder Ihrem Hausarzt telefonisch Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen?

- Mit Patient _____
 - Ja Telefonnummer _____
 - Nein
- Mit Angehörigen _____
 - Ja Telefonnummer _____
 - Nein
- Mit Hausarzt _____
 - Ja Telefonnummer _____
 - Nein

Anhang 2. Datenerhebungsbogen Follow up

Name und Geburtsdatum: _____

Follow up - Termin: _____

1. Hatten Sie seit 2012 einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

Ja, am _____

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

2. Wurden Sie seit 2012 aufgrund einer anderen Herzerkrankung, z.B. Herzschwäche mit Wassereinlagerungen in Lunge oder Beinen, stationär aufgenommen?

Ja, am _____

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

3. Hatten Sie seit 2012 einen Schlaganfall mit Beschwerden, die *länger* als 24 Stunden angehalten haben?

Ja, , am _____

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

4. Hatten Sie seit 2012 einen Schlaganfall mit Beschwerden, die *kürzer* als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

Ja, , am _____

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

5. Sind Ihre Halsschlagadern seit 2012 operiert oder mittels Katheter aufgedehnt worden?

Ja, am _____

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

6. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern seit 2012 mittels Bypass operiert oder aufgedehnt worden (dies umfasst *keine* Krampfaden-OP)?

Ja, am _____

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

Beim telefonischen Follow-up zusätzlich erfasst:

1. Sind Sie seit 2012 dialysepflichtig geworden (Übergang zu einem Nierenersatzverfahren)?
2. Wann und wo wurden seit 2012 die Nierenwerte (insb. Kreatinin) bestimmt?
3. War sonst generell mit der Niere alles stabil?
4. Darf ich Sie Anfang 2019 nochmals kontaktieren? (Ziel Mai bis Juni 2019)

Anhang 3. Assoziation von NT-proBNP nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD

Tabelle 12: Assoziation von NT-proBNP mit LAVI nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD

		Koeffizienten ^a						
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			95,0% Konfidenzintervalle für B	
Modell		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	Sig.	Untergrenze	Obergrenze
1	(Konstante)	1,758	,109		16,116	,000	1,543	1,974
	LA / KÖF	,020	,002	,534	8,298	,000	,015	,025
2	(Konstante)	,888	,299		2,970	,003	,298	1,478
	LA / KÖF	,015	,003	,401	5,929	,000	,010	,020
	Geschlecht	,138	,069	,124	2,001	,047	,002	,274
	Aktuell Nikotin?	,248	,095	,159	2,600	,010	,060	,436
	DM?	,184	,074	,157	2,493	,014	,038	,330
	Cholesterin (mg/dl)	,000	,001	-,021	-,338	,736	-,002	,001
	RR bds sys	,004	,002	,166	2,624	,010	,001	,008
	HDL	-,001	,002	-,038	-,593	,554	-,005	,003
	Alter	,007	,003	,175	2,500	,013	,002	,013
3	(Konstante)	1,482	,312		4,755	,000	,867	2,098
	LA / KÖF	,013	,002	,359	5,561	,000	,009	,018
	Geschlecht	,122	,066	,110	1,861	,064	-,007	,252
	Aktuell Nikotin?	,191	,091	,122	2,096	,038	,011	,371
	DM?	,153	,071	,130	2,150	,033	,012	,294
	Cholesterin (mg/dl)	,000	,001	-,031	-,529	,597	-,002	,001
	RR bds sys	,003	,002	,126	2,067	,040	,000	,007
	HDL	,001	,002	,028	,438	,662	-,003	,005
	Alter	,005	,003	,112	1,650	,101	-,001	,010
	MDRD_Berechnet	-,007	,002	-,229	-3,872	,000	-,011	-,004
	Prävalente CVD	,214	,080	,171	2,691	,008	,057	,372

a. Abhängige Variable: Log_proBNP

Tabelle 13: Assoziation von NT-proBNP mit E/e' nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD

		Koeffizienten ^a						
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			95,0% Konfidenzintervalle für B	
Modell		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	Sig.	Untergrenze	Obergrenze
1	(Konstante)	1,962	,088		22,331	,000	1,789	2,136
	E/e'	,073	,009	,526	8,132	,000	,056	,091
2	(Konstante)	,931	,312		2,988	,003	,316	1,546
	E/e'	,052	,010	,370	5,323	,000	,033	,071
	Geschlecht	,048	,072	,043	,664	,508	-,095	,190
	Aktuell Nikotin?	,259	,098	,164	2,631	,009	,065	,454
	DM?	,104	,077	,087	1,350	,179	-,048	,256
	Cholesterin (mg/dl)	,000	,001	-,035	-,561	,576	-,002	,001
	RR bds sys	,006	,002	,208	3,248	,001	,002	,009
	HDL	-,001	,002	-,035	-,530	,597	-,005	,003
	Alter	,009	,003	,196	2,787	,006	,002	,015
	(Konstante)	1,559	,317		4,916	,000	,933	2,185
	E/e'	,048	,009	,342	5,227	,000	,030	,066
3	Geschlecht	,046	,068	,041	,685	,494	-,087	,180
	Aktuell Nikotin?	,191	,093	,120	2,049	,042	,007	,374
	DM?	,067	,073	,056	,913	,362	-,078	,212
	Cholesterin (mg/dl)	-,001	,001	-,041	-,696	,488	-,002	,001
	RR bds sys	,004	,002	,160	2,613	,010	,001	,008
	HDL	,001	,002	,035	,556	,579	-,003	,005
	Alter	,005	,003	,115	1,694	,092	-,001	,011
	MDRD_Berechnung	-,008	,002	-,240	-4,034	,000	-,011	-,004
	Prävalente CVD	,264	,081	,207	3,267	,001	,105	,424

a. Abhängige Variable: Log_proBNP

Tabelle 14: Assoziation von NT-proBNP mit EF nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD

		Koeffizienten ^a						
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			95,0% Konfidenzintervalle für B	
Modell		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	Sig.	Untergrenze	Obergrenze
1	(Konstante)	2,912	,244		11,957	,000	2,432	3,393
	EF	-,004	,003	-,091	-1,207	,229	-,011	,003
2	(Konstante)	1,207	,373		3,235	,001	,470	1,943
	EF	-,005	,003	-,125	-1,849	,066	-,011	,000
	Geschlecht	,151	,077	,136	1,972	,050	,000	,302
	Aktuell Nikotin?	,280	,105	,178	2,676	,008	,074	,487
	DM?	,153	,080	,129	1,901	,059	-,006	,311
	Cholesterin (mg/dl)	,000	,001	-,029	-,430	,668	-,002	,001
	RR bds sys	,006	,002	,241	3,546	,001	,003	,010
	HDL	,000	,002	-,011	-,159	,874	-,004	,004
	Alter	,015	,003	,352	5,117	,000	,009	,021
3	(Konstante)	1,801	,375		4,800	,000	1,060	2,542
	EF	-,004	,003	-,097	-1,516	,131	-,010	,001
	Geschlecht	,126	,072	,113	1,737	,084	-,017	,269
	Aktuell Nikotin?	,214	,100	,136	2,151	,033	,018	,411
	DM?	,121	,077	,102	1,566	,119	-,031	,273
	Cholesterin (mg/dl)	-,001	,001	-,042	-,658	,512	-,002	,001
	RR bds sys	,005	,002	,190	2,921	,004	,002	,008
	HDL	,002	,002	,064	,941	,348	-,002	,006
	Alter	,011	,003	,259	3,808	,000	,005	,017
	MDRD_Berechnete	-,008	,002	-,262	-4,117	,000	-,013	-,004
	Prävalente CVD	,238	,087	,188	2,743	,007	,067	,409

a. Abhängige Variable: Log_proBNP

Tabelle 15: Assoziation von NT-proBNP mit LVMI nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren, eGFR und prävalente CVD

Koeffizienten ^a								
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1	(Konstante)	1,853	,140		13,236	,000	1,577	2,129
	LV Mass / BSA	,008	,001	,393	5,666	,000	,005	,010
2	(Konstante)	,554	,314		1,763	,080	-,066	1,174
	LV Mass / BSA	,006	,001	,318	4,817	,000	,004	,009
	Geschlecht	,188	,073	,169	2,585	,011	,044	,332
	Aktuell Nikotin?	,277	,099	,175	2,799	,006	,082	,472
	DM?	,143	,077	,121	1,874	,063	-,008	,295
	Cholesterin (mg/dl)	-,001	,001	-,056	-,887	,377	-,002	,001
	RR bds sys	,005	,002	,175	2,668	,008	,001	,008
	HDL	,001	,002	,019	,291	,772	-,003	,005
	Alter	,013	,003	,303	4,652	,000	,007	,019
3	(Konstante)	1,242	,325		3,826	,000	,601	1,883
	LV Mass / BSA	,006	,001	,286	4,542	,000	,003	,008
	Geschlecht	,164	,068	,147	2,400	,017	,029	,300
	Aktuell Nikotin?	,207	,094	,131	2,204	,029	,022	,392
	DM?	,118	,073	,100	1,618	,107	-,026	,263
	Cholesterin (mg/dl)	-,001	,001	-,067	-1,116	,266	-,003	,001
	RR bds sys	,004	,002	,137	2,189	,030	,000	,007
	HDL	,003	,002	,090	1,407	,161	-,001	,007
	Alter	,010	,003	,224	3,528	,001	,004	,015
	MDRD_Berechnet	-,009	,002	-,272	-4,538	,000	-,012	-,005
	Prävalente CVD	,193	,083	,152	2,337	,021	,030	,356

a. Abhängige Variable: Log_proBNP

Anhang 4. Echokardiographische Standard-Untersuchung

Bei jeder echokardiographischen Standarduntersuchung sollten folgende Informationen erhoben werden (108):

- Dimensionen der Herzhöhlen
- globale sowie regionale Pumpfunktion des linken und rechten Ventrikels
- Wanddicke des linken Ventrikels
- Morphologie und Funktion der Herzklappen
- Durchmesser und Morphologie der proximalen Aorta ascendens
- Abschätzung des systolischen Pulmonalarteriendrucks
- Veränderungen des Perikards, insbesondere Größe und funktionelle Bedeutung eines Perikardergusses
- größere strukturelle Veränderungen bei kongenitalen Fehlbildungen des Herzens

Folgende Messwerte sollten bei einer vollständigen echokardiographischen Untersuchung dokumentiert werden (108):

- enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels (M-Mode oder 2D-Mode)
- enddiastolischer Durchmesser der anteroseptalen und posterioren linksventrikulären Wand (M-Mode oder 2D-Mode)
- enddiastolischer Durchmesser der Aortenwurzel (M-Mode oder 2D-Mode)
- endsystolischer Durchmesser des linken Vorhofes (M-Mode oder 2D-Mode)
- Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels (bei eingeschränkter EF vorzugsweise quantitativ mittels Scheibchensummationsmethode)
- transmitrale Einstromgeschwindigkeiten (E, A) (pw-Doppler)
- max. Flussgeschwindigkeit und Druckgradient über der Aortenklappe (cw-Doppler)
- Flussprofil im linksventrikulären Ausflusstrakt (pw-Doppler)
- max. Flussgeschwindigkeit und Druckgradient über der Trikuspidalklappe bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz zur Abschätzung des syst. PA-Drucks (cw-Doppler)

Anhang 5. Überlebensanalysen

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: ASCVD und Tod jedweder Genese) nach Stratifizierung der Patienten in NT-proBNP, E/e, LAVI und LVMI Quartile

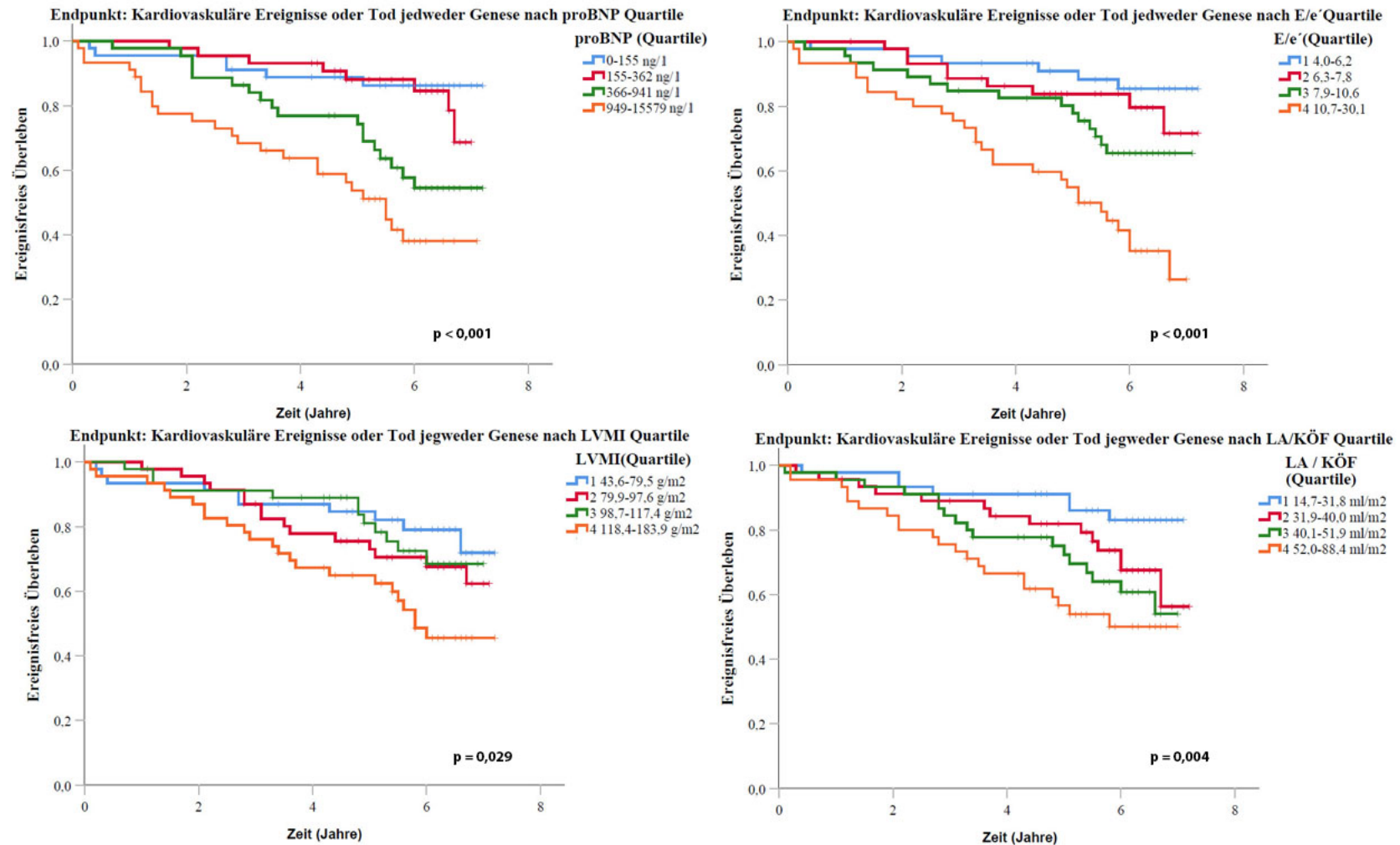


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse (Endpunkt: kardiale Dekompensation und Tod jeglicher Genese) nach Stratifizierung der Patienten in NT-proBNP, E/e, LAVI und LVMI Quartile

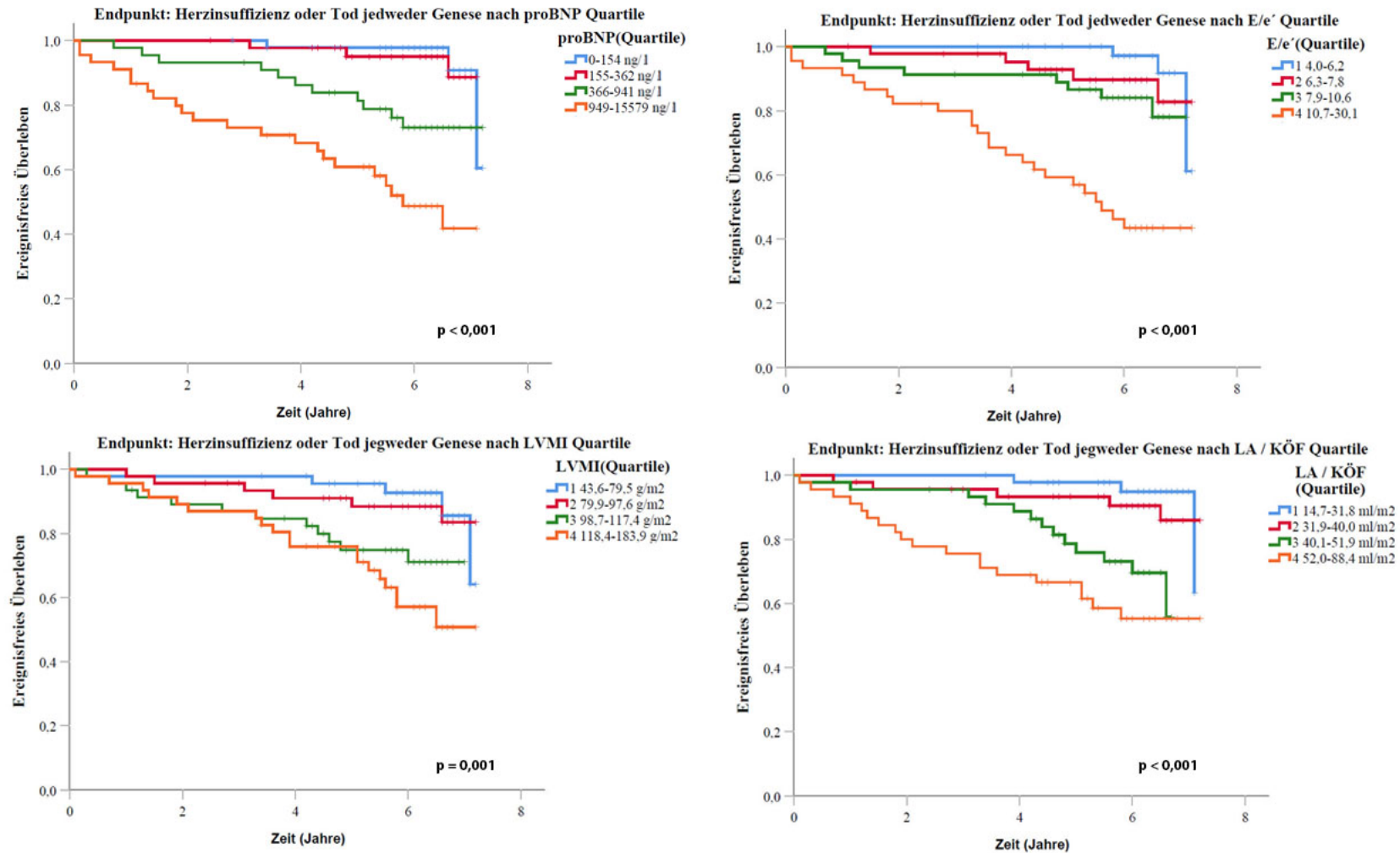


Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von ASCVD und Tod jedweder Genese)

Expositionsvariable	Modell 1 HR (CI 95%)	Modell 1 p-Wert	Modell 2 HR (CI 95%)	Modell 2 p-Wert	Modell 3 HR (CI 95%)	Modell 3 p-Wert
Kontinuierliche Variablen						
Log NT-proBNP	4,380 (2,499 – 7,674)	< 0,001	4,039 (1,943 – 8,396)	< 0,001	3,288 (1,524 – 7,096)	0,002
LVMI (g/m ²)	1,008 (0,999 – 1,018)	0,090	1,006 (0,995 – 1,017)	0,260	0,999 (0,987 – 1,010)	0,834
LAVI (ml/m ²)	1,029 (1,010 – 1,048)	0,002	1,014 (0,992 – 1,037)	0,221	1,003 (0,980 – 1,026)	1,003
E/e'	1,162 (1,103 – 1,223)	< 0,001	1,135 (1,057 – 1,219)	0,001	1,099 (1,021 – 1,182)	0,011
Variablen nach Quartile						
Log NT-proBNP 2 .vs 1.	0,856 (0,261 – 2,806)	0,798	0,573 (0,162 – 2,030)	0,388	0,610 (0,172 – 2,163)	0,444
Log NT-proBNP 3. vs 1.	2,731 (1,049 – 7,110)	0,040	1,384 (0,468 – 4,093)	0,556	1,150 (0,384 – 3,447)	0,026
Log NT-proBNP 4. vs 1.	4,750 (1,901 – 11,870)	0,001	2,143 (0,687 – 6,679)	0,223	1,702 (0,527 – 5,495)	0,374
LVMI 2. vs 1.	1,539 (0,628 – 3,768)	0,345	1,814 (0,687 – 4,788)	0,229	1,596 (0,596 – 4,276)	0,352
LVMI 3. vs 1.	1,316 (0,519 – 3,337)	0,562	1,252 (0,464 – 3,378)	0,657	0,910 (0,328 – 2,525)	0,857
LVMI 4. vs 1.	2,375 (1,016 – 5,555)	0,046	1,869 (0,740 – 4,719)	0,186	1,273 (0,487 – 3,326)	0,623
LAVI 2. vs 1.	1,853 (0,685 – 5,012)	0,225	1,675 (0,593 – 4,732)	0,330	1,415 (0,480 – 4,172)	0,529
LAVI 3. vs 1.	2,013 (0,744 – 5,448)	0,168	1,227 (0,429 – 3,503)	0,703	1,211 (0,421 – 3,482)	0,722
LAVI 4. vs 1.	3,801 (1,504 – 9,608)	0,005	2,074 (0,747 – 5,756)	0,161	1,403 (0,485 – 4,058)	0,533
E/e' 2. vs 1.	1,463 (0,464 – 4,612)	0,516	0,880 (0,261 – 3,163)	0,880	0,754 (0,220 – 2,584)	0,653
E/e' 3. vs 1.	2,175 (0,756 – 6,262)	0,150	1,409 (0,438 – 4,540)	0,565	0,954 (0,294 – 3,099)	0,937
E/e' 4. vs 1.	5,700 (2,155 – 15,076)	< 0,001	2,359 (0,754 – 7,385)	0,140	1,470 (0,460 – 4,695)	0,516

HR, Hazard Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LAVI: linksatrialer Volumenindex; E/e': diastolische linksventrikuläre Funktion

Tabelle 17: Cox-Regressionsanalyse (Endpunkt Auftreten von kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese)

Expositionsvariable	Modell 1 HR (CI 95%)	Modell 1 p-Wert	Modell 2 HR (CI 95%)	Modell 2 p-Wert	Modell 3 HR (CI 95%)	Modell 3 p-Wert
Kontinuierliche Variablen						
Log NT-proBNP	13,793 (4,958 – 38,374)	< 0,001	10,902 (2,682 – 44,322)	0,001	6,236 (1,508 – 25,794)	0,012
LVMI (g/m ²)	1,019 (1,004 – 1,035)	0,013	1,012 (0,993 – 1,032)	0,213	0,998 (0,977 – 1,019)	0,828
LAVI (ml/m ²)	1,062 (1,031 – 1,093)	< 0,001	1,051 (1,011 – 1,093)	0,012	1,031 (0,989 – 1,075)	0,155
E/e'	1,246 (1,150 – 1,349)	< 0,001	1,278 (1,122 – 1,457)	0,000	1,197 (1,049 – 1,365)	0,008
Variablen nach Quartile						
Log NT-proBNP 2. vs 1.	na					
Log NT-proBNP 3. vs 1.						
Log NT-proBNP 4. vs 1.						
LVMI 2. vs 1.	2,029 (0,184 – 22,404)	0,563	2,549 (0,208 – 31,177)	0,464	1,947 (0,148 – 25,541)	0,612
LVMI 3. vs 1.	7,960 (0,979 – 64,750)	0,052	9,618 (1,082 – 85,453)	0,042	6,205 (0,679 – 56,753)	0,106
LVMI 4. vs 1.	7,267 (0,873 – 60,506)	0,067	3,839 (0,406 – 36,279)	0,240	2,006 (0,187 – 21,509)	0,565
LAVI 2. vs 1.	na					
LAVI 3. vs 1.						
LAVI 4. vs 1.						
E/e' 2. vs 1.	1,067 (0,067 – 17,077)	0,963	0,774 (0,044 – 13,506)	0,861	0,403 (0,022 – 7,356)	0,540
E/e' 3. vs 1.	1,039 (0,065 – 16,652)	0,978	0,640 (0,033 – 12,280)	0,767	0,290 (0,014 – 5,875)	0,420
E/e' 4. vs 1.	16,971 (2,181 – 132,074)	0,007	8,812 (0,701 – 110,706)	0,092	2,638 (0,201 – 34,604)	0,460

HR, Hazard Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LAVI: linksatrialer Volumenindex; E/e': diastolische linksventrikuläre Funktion; na: nicht berechenbar, da kein Patient mit Ereignis in 1. Quartile [LAVI] und 2. Quartile [NT-proBNP]